

VII SESSIONE POSTER
NEFROPATIE PRIMITIVE E SECONDARIE
Giovedì, 9 Ottobre 2008 – ore 14.15-15.20

EFFETTO DI UNA SINGOLA INFUSIONE ENDOVENOSA DI IMMUNOGLOBULINE UMANE (IVIg) SUI LIVELLI DI NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN (NGAL) IN PAZIENTI CON SINDROME NEFROSICA E FUNZIONE RENALE CONSERVATA

Bolignano D, Coppolino G, Campo S, Bono C, Buemi M
 Cattedra di Nefrologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Messina, Messina

Introduzione. Grazie alla buona tollerabilità ed alla scarsità di effetti collaterali, l'infusione endovenosa di immunoglobuline umane ad alto dosaggio (IVIg) rappresenta un promettente approccio terapeutico alla sindrome nefrosica, potenzialmente alternativo a trattamenti tradizionali steroidei ed immunosoppressivi.

In ogni caso, indipendentemente dalla scelta terapeutica, il trattamento eziopatogenico della sindrome nefrosica è da preferire a quello esclusivamente sintomatico allorché una macroproteinuria persistente costituisce di per sé un fattore di progressione verso l'uremia (ESRD) prevalentemente con un meccanismo di danno e fibrosi tubulare.

Negli ultimi anni, NGAL si è rivelato uno dei più promettenti marker di danno tubulare renale sia acuto che cronico. Inoltre, in diverse nefropatie proteinuriche con insufficienza renale manifesta NGAL riflette l'entità della compromissione renale e può predire la progressione verso l'ESRD.

Scopi. Scopo del presente studio è stato quello di analizzare i livelli di NGAL sierici (sNGAL) ed urinari (uNGAL) in soggetti con normale GFR ma affetti da sindrome nefrosica associata a glomerulonefrite membranosa, scelti per essere successivamente sottoposti a terapia con IVIg.

Pazienti e metodi. Sono stati arruolati 15 pazienti (8 M, 7 F; età media 55±16) affetti da proteinuria stabilmente nel range nefrosico (3.95±1.99 g/24h) ma con funzione renale conservata (GFR 90.9±36.5 mL/min) e 10 volontari sani. Valutazioni antropometriche e biomorali sono state condotte prima e ad 1 ora dalla fine di un singolo bolo e.v. di IVIg (0.4 g/Kg/1.73m²). I livelli di NGAL, così come la sua frazione escreta (FeNGAL) sono stati altresì misurati a livello basale, subito dopo il bolo e dopo 1 ora dal termine dell'infusione.

Risultati. I pazienti nefrosici hanno mostrato livelli di uNGAL, sNGAL e FeNGAL significativamente superiori rispetto ai controlli sani. Nei pazienti, uNGAL è stato inoltre visto correlare con sNGAL ($r=0.81$; $p<0.01$) e con la proteinuria giornaliera ($r=0.44$; $p<0.03$) ma non con GFR o creatinina. Subito dopo l'infusione di IVIg (T_{end}) e ad 1 ora dal termine (T_i) sia i livelli di uNGAL (153.3±108.6 vs 502.2±293.4 ng/mL, $p<0.03$) che di sNGAL (194.1±121 vs 370.1±180.5 ng/mL, $p<0.05$) si sono nettamente ridotti rispetto ai valori basali (T₀), al contrario di quelli di FeNGAL, mantenutisi costanti.

Conclusioni. Nonostante la funzione renale conservata, pazienti con sindrome nefrosica presentano aumentati livelli di NGAL. L'origine di questo incremento è in gran parte attri-

(segue)

buibile al tubulo renale danneggiato dalla condizione proteinurica, come dimostrato dall'aumento della FeNGAL, ma in parte potrebbe essere la conseguenza di una incrementata produzione sistemica di NGAL da parte di neutrofili ed endotelio con perdita di una significativa quota attraverso il glomerulo danneggiato. Ciò sarebbe in accordo con recenti osservazioni che riportano come la sindrome nefrosica altera di per sé il pattern citokinico e l'attivazione immunitaria sistemica provocando inoltre una vera e propria disfunzione endoteliale. La riduzione dei livelli di NGAL dopo somministrazione di IVIg verrebbe quindi spiegata dalle comprovate proprietà antinfiammatorie di tale trattamento, fornendo un'ulteriore supporto all'efficacia ed al beneficio di questa terapia nelle glomerulonefriti primitive.

CRISI APLASTICA TRANSITORIA DA INFEZIONE DA PARVOVIRUS B19 IN PAZIENTI AFFETTO DA GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA

Ricardi M, Gola M, Cimino S, Di Giovannantonio C, Facchini F, Giovannone C, Baraldi A
 U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale B. Ramazzini, Carpi, Modena

Paziente di sesso maschile di anni 41 in terapia immunosoppressiva secondo protocollo del Prof. Ponticelli per glomerulonefrite membranosa idiopatica al primo stadio, diagnosticata presso la nostra UO nell'ottobre 2007 in seguito all'insorgenza di sindrome nefrosica.

Al quarto mese di terapia è comparsa una manifestazione erpetica a livello genitale ed alla coscia sinistra, rapidamente regredita con somministrazione di famvir (750 mg/die per 7 giorni) e temporanea sospensione della terapia immunosoppressiva. A distanza di quindici giorni dall'episodio infettivo, in seguito a sintomatologia caratterizzata da astenia, cardiopalmo e dispnea da sforzo, è stata riscontrata leucopenia (GB 2700/mcl con formula conservata) e progressiva anemizzazione (da Hb di 12 gr/dl a 8.2 gr/dl nell'arco di 7 giorni) a carattere iporigenerativo, con componente reticolocitaria azzerata, assetto marziale, livelli di vitamina B12/ folati, indici di flogosi nei limiti di norma, senza sanguinamenti apparenti e segni di emolisi. Il quadro era riconducibile in prima istanza a mielodepressione farmacologica (agente alchilante, antivirale) o da infezione virale intercorrente. Fra le indagini diagnostiche di carattere virologico è risultata positiva la PCR su sangue periferico per parvovirus B19, ed una biopsia osteomidollare ha dimostrato una aplasia della serie eritroide. Il paziente è stato trattato con Ig vena al dosaggio di 0.5 g/kg per cinque giorni consecutivi con repentino ripristino della crasi ematica. Un successivo controllo di PCR su sangue è risultato negativo. Persistendo remissione completa della proteinuria riscontrata già dal terzo mese non abbiamo ritenuto opportuno reintrodurre la terapia immunosoppressiva.

Il parvovirus B19 è un virus a ssDNA appartenente alla famiglia dei parvoviridae ad esclusivo tropismo umano. Ha la peculiarità di replicarsi nelle cellule progenitriche eritroidi del midollo osseo e del sangue con possibile arresto dell'eritropoiesi e conseguente anemizzazione sintomatica. L'infezione nei soggetti immunocompetenti può decorrere in maniera asintomatica; in età infantile può causare il megaloeritema infettivo o V malattia; è inoltre responsabile di artriti acute transitorie. Nei portatori di patologie ematologiche, quali la sferocitosi ereditaria ed anemia falciforme può causare crisi aplastiche transitorie della durata di due settimane circa, tempo necessario all'attivazione dell'immunità anticorpale. Tale quadro si può manifestare anche in soggetti con immunodeficienza primitiva o secondaria (neoplasie, AIDS, portatori di trapianto d'organo). Sono descritti anche casi di anemia cronica persistente secondaria alla mancata formazione di anticorpi protettivi. In alcuni studi la somministrazione di immunoglobuline e.v. al dosaggio di 0.5 g/kg per cinque giorni consecutivi ha dimostrato ridurre il decorso della malattia facilitando la clearance virale.

Pertanto l'infezione da parvovirus B19 va considerata fra le possibili cause di anemia acuta iporigenerativa nei pazienti immunosoppressi per trapianto d'organo e anche per patologia autoimmune; l'indicatore laboratoristico più suggestivo è la drammatica riduzione della conta reticolocitaria.

107

MACROEMATURIA SECONDARIA AD EMOFILIA ACQUISITA DA ANTICORPI ANTI FVIII IN PAZIENTE AFFETTA DA TELANGIECTASIA EMORRAGICA EREDITARIA

De Pascalis A, Napoli M, Antonaci A, Aprile M, Buongiorno E
 U.O. Nefrologia, Dialisi, Trapianto, Ospedale "V. Fazzi", Lecce

La Telangiectasia Emorragica Ereditaria (HHT; sindrome di Osler-Weber-Rendu) è una rara malattia congenita su base ereditaria caratterizzata dalla presenza di telangiectasie mucocutanee e malformazioni arterovenose principalmente del circolo polmonare, epatico, cerebrale. L'emofilia acquisita è causata da inibitori circolanti del fattore VIII ed è anch'essa assai rara. Entrambe le malattie sono caratterizzate da severe manifestazioni emorragiche.

Riportiamo il caso di una giovane donna affetta da HHT e ricoverata presso il nostro reparto per severa macroematuria. UroTc ed ecografia reno-vescicale risultavano negative, così come una successiva cistoscopia (eseguita dopo la risoluzione dell'ematuria, alla ricerca di lesioni vascolari). Tra gli esami di laboratorio emergeva la presenza di aPTT prolungato, per cui veniva effettuato un mixing test che evidenziava la presenza di anticorpi anti fattore VIII. Il livello sierico di fattore VIII si confermava ridotto, per cui si poneva diagnosi di emofilia acquisita. La somministrazione di eptacog α (tre dosi) permetteva la risoluzione dell'ematuria; successivamente veniva avviata terapia steroidea, con successo: il titolo di inibitore del fattore VIII progressivamente calava e l'aPTT migliorava fino a completa normalizzazione dopo 2 settimane di terapia.

In conclusione, l'emofilia acquisita è una patologia potenzialmente fatale; il dosaggio dell'attività del fattore VIII e dei suoi eventuali inibitori, in presenza di aPTT alterato, è raccomandato anche in pazienti affetti da altre patologie emorragiche note. Per quanto a noi noto questo è il secondo caso descritto in letteratura di associazione tra HHT ed emofilia acquisita.

106

108

EFFICACIA E TOLLERABILITÀ DELLA TERAPIA CON RITUXIMAB (RTX) IN 31 PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES)

Catapano F^{1,2}, Jayne D²
¹U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale "Incurabili", Seconda Università di Napoli, Napoli;
²Vasculitis and Lupus Clinic, Addenbrookes Hospital, Cambridge University, Cambridge

Introduzione. RTX è un anticorpo monoclonale chimerico diretto contro l'antigene CD20 dei linfociti B. Numerosi studi hanno dimostrato la sua efficacia nel LES.

Scopi. Ci proponiamo di valutare la sua efficacia e tollerabilità in pazienti con LES recidivante/refrattario.

Pazienti e metodi. In uno studio retrospettivo (follow-up, 30 mesi) abbiamo valutato 31 pazienti con LES trattati con RTX (375 mg/m²/settimana x4, n=16; 2x1g, n=15) (Tab. I).

Tabella I. Caratteristiche dei pazienti

F: M	28:3
Età, anni	40±13
Durata del LES, mesi	96
N. precedenti terapie	2
N. organi coinvolti	3
N. anti-dsDNA positivi	21
N. ENA positivi	16
N. ACA o LAC positivi	14
N. nefriti attive/totale	11/16
Classe di GN (n=10)	II (1), III (1), IV (4), V (3), Minimal Change (1)

Risultati. Deplezione dei linfociti B

30/31 raggiungevano la deplezione dei linfociti B (<0.02x10⁶cellule/L) in 4 settimane. I linfociti B si ricostituivano in 17 dopo 10 mesi. 16 erano ri-trattati per recidiva; di questi 1 falliva la deplezione e 5 ricostituivano i linfociti B dopo 6.5 mesi. 15 ricevevano almeno 3 corsi di RTX.

Remissione

27/31 (87%) raggiungevano la remissione (17, completa; 10, parziale). Dei "partial responders" 7 avevano persistente proteinuria, 2 continua astenia, 1 pleurite. Il tempo mediano di remissione era 4 mesi. 9/27 erano in remissione continua a 32.5 mesi. Dose di Prednisone e BILAG si riducevano nel follow-up (p<0.05) (Figg. 1a e b).

Risposta renale

10/11 con GN attiva ottenevano una risposta renale; in 7 era parziale. Durante il follow-up proteinuria si riduceva in tutti (Fig. 2) e l'albuminemia aumentava. Microematuria, presente al basale in 8 pazienti con una mediana di 3+, scompariva dopo 12 e rimaneva assente a 24 mesi in 6. 2/11 avevano IRC; in 1 GFR aumentava da 46 a 67 ml/min e in 1 rimaneva stabile a 22 ml/min.

(segue)

Figura 1a

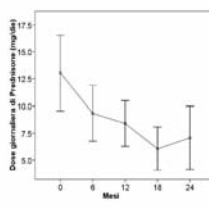


Figura 1b

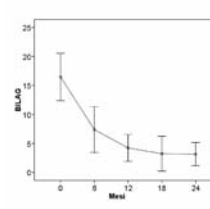
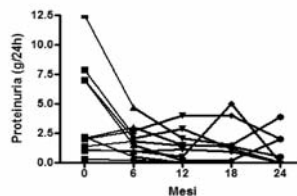


Figura 2



Recidive e Ri-trattamento

18/27 (67%) recidivavano dopo 11 mesi; 10 dopo 8 senza la ricostituzione dei linfociti B. 16 erano ri-trattati e tutti raggiungevano la remissione eccetto uno che passava da classe II a IV di nefrite lupica sviluppando IRA. Il tempo mediano di remissione era 2 mesi. Recidive dopo il ri-trattamento si verificavano dopo 12 mesi.

Tollerabilità

Reazioni di grado lieve-moderato all'infusione di RTX erano frequenti (14/31, 45%). 7 presentavano una reazione grave. 8 sviluppavano 11 gravi episodi infettivi; di questi, 6 assumevano immunosoppressori, 1 era già neutropenica e 1 ipo-gammaglobulinemica. C'erano 3 morti, rispettivamente a 14, 46 e 48 mesi dal primo corso di RTX; cause di morte erano LES attivo ed infezione, morte cardiaca improvvisa e sepsi in ESRD.

Conclusioni. Nei nostri pazienti con LES recidivante/refrattario, RTX induceva un'alta percentuale di risposta. Il 67% recidivava, ma il ri-trattamento era ugualmente efficace. Non c'era diretta associazione tra ricostituzione dei linfociti B e recidiva. Eventi avversi erano frequenti e benché le infezioni non erano direttamente attribuibili al RTX, le reazioni all'infusione ne complicavano abbastanza l'uso.

109

INTERSTIZIOMA: UNA NUOVA DISCIPLINA PROTEOMICA APPLICATA ALLA BIOPSIA RENALE

Magistrini R¹, Lupo V¹, Ligabue G¹, Cantù M², Cavazzini F¹, Furci L¹, Albertazzi A¹

¹Divisione di Nefrologia Dialisi e Trapianto Renale, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena, Modena; ²Proteomic Core Facility and Research Group, Ospedale Universitario St. Orsola-Malpighi, Bologna

Introduzione. Nonostante il ruolo centrale nella diagnostica nefrologica, la biopsia renale mostra alcuni limiti. In particolare la risposta morfologica stereotipa ad insulti eziologici di natura diversa non rende sempre agevole la diagnosi differenziale sulla base dei soli dati istologici. Negli ultimi anni la ricerca di marcatori diagnostici ed in particolare gli studi proteomici hanno avuto un'evoluzione esponenziale. I fluidi biologici normalmente utilizzati per tali studi (siero/plasma) presentano il limite di essere composti da migliaia di proteine con un range di concentrazioni di circa 12 ordini di grandezza. Tali caratteristiche, unite al fatto che i marcatori prodotti e liberati dal tessuto vengono diluiti nel sistema circolatorio, rendono queste indagini estremamente difficoltose.

Scopi. Nel tentativo di superare questa limitazione e di isolare un fluido biologico con concentrazione di biomarcatori elevata, abbiamo sviluppato una tecnica per estrarre proteine dall'interstizio del frustolo biotipico renale e sottoporle ad analisi proteomica.

Metodi. Il frustolo biotipico viene centrifugato su colonna con filtro a fibre di vetro. Il liquido prodotto viene recuperato, mentre il frustolo biotipico viene reidratato in soluzione fisiologica e processato secondo le consuete tecniche istologiche. Il liquido interstiziale viene analizzato, parallelamente a campioni di siero dello stesso paziente, sia attraverso tecnica SELDI-ToF, sia mediante SDS-PAGE con colorazione argintica. Si è proceduto quindi all'analisi delle bande differenziali ed elaborazione statistica dei profili SELDI-ToF di interstizio e siero.

Risultati. Abbiamo verificato che il processamento finalizzato all'estrazione del liquido interstiziale non modifica in alcun modo il risultato delle preparazioni istologiche. Le analisi in SELDI-ToF e SDS-PAGE hanno evidenziato numerose proteine presenti nel liquido interstiziale. La comparazione di questo risultato con quello derivante dal siero degli stessi pazienti indica una significativa differenza nella composizione dei due fluidi. In particolare, si rileva la notevole diminuzione dell'albumina nel liquido interstiziale rispetto al siero.

Conclusioni. Con questo lavoro si è dimostrata l'applicabilità di un approccio innovativo nell'analisi di un fluido biologico ottenuto da frustoli biotipici renali per studi proteomici. La procedura consente di recuperare il fluido interstiziale da biopsie senza modificarne le caratteristiche istologiche. Il profilo proteico di questo nuovo campione è diverso da quello sierico: la notevole diminuzione di albumina nel liquido interstiziale e la presenza di bande e picchi differenziali tra i due campioni sono indicativi di una diversa composizione.

Questo nuovo fluido biologico apre dunque la prospettiva analitica di un nuovo proteoma che abbiamo denominato INTERSTIZIOMA. La ricerca di biomarcatori nell'interstizioma permetterà di aggiungere una nuova dimensione diagnostica alla biopsia renale.

110

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA IN UN PAZIENTE AFFETTO DA IMMUNODEFICIENZA COMUNE VARIABILE

Manes M, Gabrielli D, Pellù V, Molino A, Paternoster G, Gaiter A, Bonfant G, Nebiolo PE S.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale "Umberto Parini" di Aosta, Aosta

In questo lavoro riportiamo il caso di un uomo di 39 anni che ha sviluppato un'insufficienza renale acuta (IRA) con associata ipercalcemia 20 anni dopo la diagnosi di immunodeficienza comune variabile (CVI) trattata cronicamente con immunosoppressori e infusioni di immunoglobuline endovena (IVIG). L'immunodeficienza comune variabile (CVI) è la forma più comune di immunodeficienza primaria e rappresenta un gruppo eterogeneo di malattie con associata ipogammaglobulinemia, alterata risposta immunitaria, maggior suscettibilità alle infezioni e ai tumori e frequente associazione con patologie autoimmuni. L'interessamento renale è nel complesso raro; in una casistica di 240 pazienti affetti da CVI solo 5 presentavano insufficienza renale non meglio precisata; successivamente in soli tre casi biopsiati furono evidenziati infiltrati granulomatosi interstiziali. Presentiamo il quarto caso di insufficienza renale acuta, con sospetto danno tubulare iatrogeno associato, con attuale solo parziale risoluzione. La biopsia renale aveva messo in evidenza un prevalente interessamento interstiziale ad impronta granulomatosa con depositi di sali di calcio nel citoplasma di cellule giganti e un associato danno tubulare caratterizzato da vacuolizzazione isometrica delle cellule epiteliali. L'adozione di una terapia steroidea, associata alla prosecuzione della terapia immunosoppressiva, ha consentito un buon recupero della funzione renale, sebbene non completo. Dal momento che il danno tubulare poteva essere imputato all'impiego di IVIG contenenti come eccipiente sucrosio, abbiamo successivamente utilizzato solo immunoglobuline contenenti come eccipiente un monosaccaride. Sebbene raro, il coinvolgimento renale, anche acuto, deve essere preso in considerazione in corso di CVI, soprattutto in relazione al concomitante utilizzo di terapie potenzialmente nefrotossiche. La diagnosi differenziale con una sarcoidosi sovrapposta rimane difficile da provare.

111

SINDROME NEFROSICA CON COMPLICANZE TROMBOEMBOLICHE IN DUE GEMELLI MONO-OVULARI: IMPLICAZIONE DEI FATTORI GENETICISantostefano M, Zanchelli F, Firrincieli A, Barilla A, Fusaroli M
U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale "Santa Maria delle Croci" di Ravenna, Ravenna

Introduzione. Sono state descritte forme familiari di glomerulonefrite membranosa (GNM), prevalentemente in soggetti maschi. La sindrome nefrosica (NS) secondaria a GNM presenta una più elevata incidenza di complicanze tromboemboliche sia arteriose che venose rispetto ad altre nefropatie idiopatiche. La tromboembolia in corso di NS è multifattoriale. La coesistenza di anomalie congenite della coagulazione rappresenta un fattore di rischio addizionale.

Scopi. Descriviamo il caso di due gemelli mono-ovulari che presentavano NS complicata da severe manifestazioni tromboemboliche venose, in assenza di fattori potenziali predisponenti o anomalie della coagulazione acquisite frequenti in corso di NS.

Pazienti e metodi. GR1 e GR2 sono gemelli mono-ovulari. A 42 anni GR1 manifestava episodi ricorrenti di embolia polmonare, diagnosticati mediante scintigrafia. Contemporaneamente veniva riscontrata NS (PT 5 g/dl, albumina 2.9 g/dl, proteinuria 3.8 g/die). A 43 anni trombosi della vena cava inferiore estesa dalle iliache e femorali fino all'atrio dx (angio-TAC e cavografia trans-femorale). Terapia dicumarolica ed antiaggregante. Fino a 45 anni progressivo peggioramento della NS (albumina 1.9 g/dl, proteinuria 15 g/die). Dall'età di 46 anni ipertensione arteriosa con danno d'organo (cardiopatologia e retinopatia) e IRC progressiva e costante NS (proteinuria fino a 19 g/die). A 49 anni inizio terapia emodialitica. Deceduto per melanoma a 51 anni.

GR2 manifestava a 39 anni proteinuria in range variabile (2-4.6 g/die). A 50 anni ipertensione arteriosa e diabete mellito tipo II. A 54 anni diagnosi di NS (PT 4.6, albumina 2 g/dl, proteinuria 16 g/die) e riscontro di trombosi della vena cava inferiore estesa dalle iliache alle sovraepatiche con trombosi parziale della vena renale dx. Terapia dicumarolica con parziale ricanalizzazione della vena renale. A 58 anni riscontro di IRC (Cr 1.5 mg/dl), stazionarietà della NS.

Risultati. In entrambi i fratelli erano nella norma i parametri emocoagulativi e gli indici di fibrinolisi, erano negativi gli esami immunologici, ad eccezione di un lieve transitorio incremento degli anticorpi anti-cardiolipina (17 U/ml, vn <10) e LAC positività in GR1.

GR2 eseguiva biopsia renale con riscontro di GNM stadio II e analisi genetica della trombofilia ereditaria con evidenza della mutazione omozigote MTHFR C677T del gene dell'omocisteina.

Conclusioni. Il nostro report suggerisce una possibile forma familiare di GNM, per la quale è stato ipotizzato il ruolo dell'allo-immunizzazione materno-fetale. La mutazione MTHFR C677T determina un elevato rischio di eventi trombotici sia arteriosi che venosi, ed è associata a progressione del danno renale attraverso piccoli, cronici eventi trombotici a livello del circolo renale. Pazienti con SN e tromboembolia, in assenza di difetti acquisiti della coagulazione, dovrebbero essere sottoposti allo screening per trombofilia ereditaria per il controllo di manifestazioni cliniche potenzialmente fatali.

112

UN RARO CASO DI GLOMERULONEFRITE DOPO TRAPIANTO AUTOLOGO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHEBerbecar D¹, Giacomini A¹, Fregonese C¹, Marega A¹, Tullisi P¹, Montanaro D¹, Pizzolitto S²
¹SOC di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale, Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Maria della Misericordia" di Udine, Udine; ²SOC di Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Maria della Misericordia" di Udine, Udine

L'insorgenza di nefropatie glomerulari dopo trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche è una evenienza ben nota. Molto rari, invece, sono i casi riportati in letteratura di glomerulopatie in pazienti ematologici sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche (TACSE). Di seguito ne descriviamo un caso giunto alla nostra osservazione e caratterizzato da un particolare quadro istologico renale.

Paziente di 62 anni affetto da Mieloma Multiplo Ig G k, diagnosticato in stadio III B e trattato prima con due cicli VAD e Ciclofosfamide ad alte dosi poi con due procedure di TACSE (dicembre 2003 e marzo 2004) ottenendo una risposta maggiore. Nei 12 mesi successivi la funzionalità renale rimase sempre nella norma e la proteinuria (UP) assente. Ad una rivalutazione ematologica del giugno 2005 veniva eseguita la biopsia midollare che risultava negativa per infiltrazione plasmacellulare. In quell'occasione gli esami biomolecolari evidenziarono una creatinemia (SCr) di 2.9 mg/dl, una clearance della creatinina (Cl Cr) di 50ml/min e UP di 3 g/die, microematuria e cilindri ialini al sedimento urinario. In considerazione di questi reperti il paziente venne immediatamente ricoverato presso il nostro Reparto e sottoposto a biopsia renale percutanea eco-guidata (PERB). All'esame istologico risultò un quadro di lesioni proliferative diffuse, in parte mesangiali, in parte essudative endocapillari con micro-necrotizzazione di alcune anse, lesioni proliferative extracapillari segmentarie floride, atrofia tubulare e interstizio con fibrosi e infiltrati flogistici cronici. All'immunofluorescenza: positività diffusa mesangiale di IgG(+++), IgM(++), C3(+), Kappa(+++), Lambda(+++) e di Fibrinogeno (focale/segmentale). In conclusione fu quindi posta diagnosi di glomerulonefrite mesangio proliferativa diffusa (GNMPD). D'accordo con gli ematologi, in considerazione del fatto che il paziente era già trattato con alte dosi di farmaci citotossici, venne, quindi, effettuato un ciclo di terapia con solo steroide della durata complessiva di 6 mesi. In questa maniera si ottenne una remissione completa del quadro clinico (SCr 1.4 mg/dl, Cl Cr 90 ml/min, UP 0.250 g/die).

A distanza di 11 mesi, però, si registrò un progressivo incremento della SCr e della UP che raggiunsero i valori di 2.4 mg/dl e 5 g/die rispettivamente. Il paziente fu pertanto di nuovo ricoverato e sottoposto ad una seconda PERB che dimostrò ancora una GNMPD con aspetti di evoluzione fibrosante. Il paziente fu quindi trattato con steroide e ciclofosfamide per 9 mesi ottenendo una remissione parziale del quadro clinico (SCr 1.5 mg/dl, Cl Cr 80 ml/min e UP di 1 g/die) che perdura tuttora.

Nei pochi casi descritti in pazienti sottoposti a TACSE, i quadri istologici renali riscontrati sono stati prevalentemente quelli di glomerulonefriti membranose o a lesioni minime. A nostra conoscenza, finora è stato descritto un unico caso di GNMPD e, pertanto, il nostro sarebbe il secondo riportato in letteratura.

Ancora ignoti sono le relazioni tra queste glomerulopatie e il TACSE.

114

LA TERAPIA STEROIDEA HA UN RUOLO NELL'OUTCOME RENALE DELLA MALATTIA ATEROEMBOLICA?Santostefano M, Firrincieli A, Zanchelli F, Fusaroli M
U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale "Santa Maria delle Croci" di Ravenna, Ravenna

Introduzione. La malattia ateroembolica ha prognosi infausta per la sopravvivenza sia dei pazienti che della funzione renale. Associazioni prognostiche indipendenti negative per la sopravvivenza renale sono la gravità dell'insufficienza renale e l'esordio acuto/subacuto. Nel 32.7% dei casi la malattia renale ateroembolica (AERD) richiede il trattamento dialitico, spesso definitivo.

Scopi. Valutare l'efficacia dell'uso precoce degli steroidi sull'outcome della AERD e la loro tollerabilità in pazienti con coesistenti fattori di rischio cardio-vascolare (CV).

Pazienti e metodi. Dall'1/2001 al 5/2007 abbiamo identificato 30 pazienti (M/F 19/11, età media 71.13±6.89 anni) con AERD ad esordio acuto/subacuto. Tutti presentavano almeno 2 fattori associati di rischio CV (ipertensione, diabete, aterosclerosi, fumo, ipercolesterolemia, scompenso cardiaco). 25 pz avevano eseguito una manovra invasiva (PTCA, PTR, TEA carotideo, chirurgia aortica), 2 effettuavano eparina, 2 TAO, 1 non presentava fattori scatenanti. Le manifestazioni extrarenali, singole o associate, erano cutanee (77%), gastroenteriche (20%) e del SNC (10%). 13 pz assumevano statine. La diagnosi era confermata da biopsia in 14/15 pz (14 cutanee, 1 renale).

1 pz sono stati sottoposti a boli ev di metilprednisolone (500 mg x 3 gg), seguiti da prednisone orale (0.5 mg/kg/die) per 6 mesi. In tutti i pz erano associate statine.

Risultati. I valori medi di Cr pre-evento erano 1.6±0.73 mg/dl (range 0.9-3.3), i valori di picco 5.27±2.32 mg/dl (range 1.8-9.2), al termine del ciclo di terapia steroidea 2.85±1.26 mg/dl (range 1.3-5.2). Era presente ipereosinofilia in 26 pz (888.9±431/mcl) e aumento della PCR in 15 (2.2±2 mg/dl).

Nei 26 "responders" la Cr si è ridotta entro 15gg, con valori a un mese di 3.1±1.54 mg/dl (range 1.4-4.6). Gli eosinofili si normalizzavano in media in 4±2 gg, la PCR in 5±3 gg.

I decessi sono stati 5 (2 per ateroembolismo sistemico, 3 per cause CV), di cui 3 con ESDR in HD (sopravvivenza pz 83.3%). Dei pz viventi 1 ha sviluppato ESDR trattata con HD (sopravvivenza renale 80%). Unico evento avverso diabete metasteroideo in 1 pz.

Conclusioni. Mentre aumenta l'evidenza del ruolo protettivo delle statine nell'AERD, la nostra esperienza suggerisce che gli steroidi in fase precoce possano migliorare l'outcome renale e ridurre la progressione verso lesioni croniche.

Il razionale per l'impiego degli steroidi sembra avvalorato da recenti studi biopistici sulle nefriti interstiziali acute, che condividono con l'AERD una frequente ipereosinofilia, dove, senza terapia steroidea, gli infiltrati interstiziali eosinofili sono sostituiti da fibrosi in poche settimane. È verosimile che nelle fasi precoci dell'AERD il danno tissutale sia mediato dal potenziale flogogeno degli eosinofili mediante rilascio di citochine infiammatorie e induzione della fibrogenesi TGF- β -mediata. Il nostro protocollo steroideo è empirico ed i dati suggeriscono che la durata della terapia steroidea per os possa essere ridotta.

113

RECUPERO TARDIVO PARZIALE DELLA FUNZIONE RENALE IN UNA PAZIENTE CON SINDROME UREMICO-EMOLITICA (HUS) ASSOCIATA A LINFOMA DI HODGKINStabellini N¹, Bortot A¹, Fabbian F¹, Sartori S², Malacarne F¹, Galdi A¹, Catizone L¹
¹U.O. Nefrologia e Dialisi, Arcispedale "S. Anna" di Ferrara, Ferrara; ²Medicina Interna, Arcispedale "S. Anna" di Ferrara, Ferrara

Introduzione. HUS e RPLS (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome) possono essere associati ed esitare in uremia. Casi con recupero tardivo della funzione renale sono raramente riportati. Descriviamo una paziente con uremia secondaria a HUS in linfoma di Hodgkin che ha sviluppato RPLS e sindrome da distress respiratorio (ARDS).

Caso. Una ragazza di 19 anni nell'aprile 2005 ha iniziato cicli di adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina (ABVD) per linfoma di Hodgkin. La creatinemia era 1.2 mg/dl. Dopo il 5° ciclo ABVD è comparsa ipertensione, nausea e vomito, associati ad incremento della creatinemia (1.6 mg/dl), grave anemia (Hb 6.8 g/dl), ipertensione (PA 180/100 mmHg), cefalea frontale e nucale, confusione mentale, ipoestesia destra, ROT AASS più evidenti a sinistra, crisi tonico-clonica generalizzata, midriasi bilaterale e stato soporoso. Alla RM viene posta diagnosi di RPLS con breve ricovero in terapia intensiva e successiva rapida remissione del quadro neurologico. Dopo 5 giorni nuovo ricovero in terapia intensiva per ripresa della sintomatologia neurologica, severa ipertensione, piastrinopenia (20.000/mm³), schistocitosi (7 elementi per campo), aumento della LDH, peggioramento della funzionale renale associata ad anuria e alla RM peggioramento delle alterazioni cerebrali. È stata diagnosticata HUS, confermata dalla biopsia renale; venne avviata terapia con plasmaferesi quotidiana ed emodialitica. Per la comparsa di insufficienza respiratoria grave si è resa necessaria la ventilazione meccanica. Alla TC del torace erano presenti addensamenti multipli bilaterali polmonari con aspetti di epatizzazione per cui è stata diagnosticata ARDS. L'uso intensivo della plasmaferesi ha prodotto miglioramento del quadro neurologico-laboratoristico, della microangiopatia trombotica, ma non della funzione renale pur in presenza di un progressivo aumento della diuresi (1500-2000/24h). La paziente venne estubata dopo 40 giorni ed ha proseguito la terapia dialitica peritoneale (APD). Dopo 3 anni dall'evento acuto e 24 mesi dall'avvio della APD per il miglioramento dei parametri di funzione renale (creatinemia 4,5 mg/dl, clearance della stessa 15 ml/min) è stato sospeso il trattamento renale sostitutivo. La malattia ematologica era in remissione.

Conclusioni. Riteniamo interessante questo caso clinico per l'associazione contemporanea di più sindromi gravi con compromissione multi-organo e per la tardiva ripresa funzionale renale, raramente segnalata in letteratura.

115

LIPOPROTEIN GLOMERULOPATHY: REMISSIONE CLINICA MEDIANTE LDL-AFERESIPiattoni J¹, Furci L¹, Leonelli M¹, Magistrini R¹, Lupo V¹, Cavazzini F¹, Romano N², Russi G², Albertazzi A¹¹Divisione di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Policlinico di Modena, Modena; ²U.O. Medicina Trasfusionale Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia, Reggio Emilia

Alterazioni genetiche del metabolismo lipoproteico si associano a numerosi disordini dislipidici, che variano dalla ipercolesterolemia familiare fino alla Lipoprotein Glomerulopathy (LPG). LPG è una glomerulonefrite descritta per la prima volta nel 1989 da Saito e attualmente riconosciuta come entità nosologica a sé stante. Si caratterizza per marcata dilatazione dei capillari glomerulari e presenza di trombi lipoproteici nei lumi. Il profilo dislipidico è simile a quello dell'ipercolesterolemia di tipo III; sono presenti proteinuria anche nefrosica, insufficienza renale e valori di ApoE spesso elevati. Numerosi studi hanno ricercato possibili correlazioni tra livelli plasmatici, polimorfismi, mutazioni di ApoE e LPG; i risultati sono stati contraddittori. Mutazioni del gene codificante ApoE sono state a lungo correlate con l'espressione fenotipica della malattia; più recentemente uno studio cinese ne ha messo in discussione anche l'eziologia genetica che resta ancora da definire. Nella letteratura mondiale sono stati segnalati 65 casi di LPG, tutti in soggetti di razza asiatica tranne 2 di razza caucasica segnalati in Francia. La proteinuria spesso in range nefrosico non risponde alla terapia steroidea o citostatica. Descriviamo il terzo caso di LPG in una donna di razza caucasica, trattata con successo mediante LDL aferesi.

Al momento del ricovero la creatinina era nei limiti di norma (0.9 mg/dl), come le principali indagini ad indirizzo immunologico. L'albuminemia era 3.15 gr/dl, in assenza di edemi declivi, elevati erano i valori lipidici (colest. 331 mg/dl, trigl. 227 mg/dl). La PA sufficientemente controllata mediante l'assunzione di ACE-inibitore, beta-bloccante e calcio antagonista. Reni ecograficamente regolari. La biopsia renale documentava presenza di trombi lipidici nei lumi capillari dilatati, la tipizzazione di apoE ne identificò il polimorfismo (E2/E2) e si concluse per LPG in dislipoproteinemia familiare di tipo III. Venne iniziata terapia con statine ottenendo un buon controllo lipemico favorito da riduzione fino a scomparsa della proteinuria. Dopo quattro anni la paziente veniva nuovamente ricoverata presso il nostro reparto per sindrome nefrosica, insufficienza renale (creat. 2.2 mg/dl), ipertensione (180/100mmHg), colesterolemia 445mg/dl, HDL 88mg/dl, LDL 318mg/dl, trigliceridi 292mg/dl). Fu eseguita una seconda biopsia. Ritenendo la sola terapia medica insufficiente per il controllo della dislipidemia fu iniziato trattamento lipidofetico che in breve tempo induceva remissione completa della proteinuria, controllo dell'ipercolesterolemia e successivamente buon recupero della funzione renale (creat. 1.3 mg/dl). L'esperienza su questo singolo caso di LPG, (nephropatia da accumulo certo di lipidi) ci fa ritenere che la proteinuria correli con i livelli di LDL-colesterolo e che il trattamento con LDL-afesi possa essere considerato un importante presidio terapeutico.

116

DIECI ANNI DI FOLLOW-UP IN PAZIENTI CON ANOMALIE URINARIE ASINTOMATICHE E GLOMERULONEFRITE MESANGIOPROLIFERATIVAComi N, Presta P, Casoria V, Fuiano L, Cianfrone P, Caglioti A, Fuiano G
Divisione di Nefrologia e Dialisi, Università "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro

Introduzione. L'insorgenza di anomalie urinarie asintomatiche rappresenta una frequente manifestazione della patologia glomerulare. In questi casi, spesso alla biopsia renale viene identificata un'espansione della regione mesangiale (glomerulonefrite mesangioproliferativa, MGN) in presenza o meno di depositi mesangiali di immunoglobuline e/o complemento. Quando i depositi sono costituiti da IgA, la patologia rientra nel quadro di una nefropatia da IgA.

Scopi. Allo scopo di valutare quale fosse l'evoluzione nel tempo della MGN senza depositi vs la MGN con depositi da IgA (IgA-MGN) in pazienti con anomalie urinarie asintomatiche, abbiamo condotto uno studio osservazionale della durata di 10 anni.

Pazienti e metodi. Sono stati arruolati pazienti con anomalie urinarie asintomatiche (ematuria e/o modesta proteinuria in presenza di funzione renale normale) e referto biotipico di MGN senza depositi o con depositi da IgA. I pazienti (5 con MGN senza depositi e 6 con IgA-MGN) sono stati controllati periodicamente per 10 anni mediante il monitoraggio della pressione arteriosa, il dosaggio della creatinina, azotemia, proteinuria delle 24 ore, e la quantizzazione dell'ematuria. I dati sono stati confrontati fra i due gruppi mediante l'analisi della varianza a due vie. La differenza è stata considerata significativa per valori di $p < 0.05$.

Risultati. Nel tempo la funzione renale si è mantenuta stabile in ogni gruppo, mentre abbiamo notato una significativa riduzione della proteinuria e dell'ematuria. Non sono state riscontrate differenze significative fra il gruppo con MGN senza depositi e quello con IgA-MGN nella funzione renale (creatinina mg/dl: $0,8698 \pm 0,04881$ vs $0,9556 \pm 0,03579$ $P > 0.05$) né nell'entità della proteinuria (g/die $1,028 \pm 0,1199$ vs $0,8787 \pm 0,3563$ $P > 0.05$) né dell'ematuria.

Conclusioni. I nostri dati suggeriscono che non esiste differenza nell'evoluzione della malattia renale in pazienti con anomalie urinarie asintomatiche e quadro biotipico di MGN senza e con depositi da IgA.

118

LE CELLULE STAMINALI MESENCHIMALI ATTENUANO IL DANNO NELLA OSTRUZIONE URETERALE MONOLATERALE NEL RATTOGabanti E¹, Rampino T¹, Gregorini M¹, Piacenza C¹, Piotti G¹, Bedino G¹, Bosio F¹, Balenzano C.T¹, Roscini E¹, Ibatci A², Sessarego N², Soccio G¹, Frassoni F², Dal Canton A¹
¹Unità di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Università e Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ²Dipartimento di Ematologia, Ospedale San Martino, Genova

Introduzione. Le cellule staminali mesenchimali (MSC) sono cellule multipotenti con proprietà immunomodulanti. Esse sono capaci di migrare nei tessuti danneggiati e contribuire alla riparazione cellulare. L'effetto benefico di MSC è stato dimostrato in numerosi modelli sperimentali di malattie renali: nella glomerulonefrite da anti Thy1 l'infusione di MSC riduce significativamente l'infiltrato infiammatorio ed il danno glomerulare modulando la secrezione di citochine infiammatorie. L'ostruzione ureterale monolaterale (OUM) nel ratto è un modello sperimentale di infiammazione tubulo interstiziale e fibrosi renale, dove l'attivazione di citochine infiammatorie svolge un ruolo patogenetico importante.

Scopi. Valutare gli effetti della infusione di MSC in un modello sperimentale di OUM nel ratto. **Pazienti e metodi.** Ratti Sprague-Dawley (SD) transgenici per EGFP (enhanced green fluorescence protein) erano usati come donatori di MSC. La OUM era eseguita in ratti Sprague Dawley wild-type. Erano studiati 2 gruppi di ratti. Gruppo A: 6 ratti erano sottoposti alla legatura unilaterale dell'uretere al giorno 0; Gruppo B: 6 ratti erano sottoposti alla legatura unilaterale dell'uretere e ricevevano MSC 3×10^6 al giorno 0 nella vena della coda. Gli animali erano sacrificati al giorno 6 ed il rene ostruito ed il controlaterale erano rimossi per lo studio morfologico. La creatinina sierica era misurata ai giorni 0, 3 e 6. Il diametro massimo tubulare era misurato sulle sezioni di rene legato e rene controlaterale in tutti i ratti. Le cellule monocito-macrofagiche (ED1 positive) e le cellule proliferanti (PCNA positive) interstiziali e tubulari erano valutate mediante immunostochimica.

Risultati. I risultati sono espressi come media e DS. MSC miglioravano la funzione renale (giorno 3: A 0.73 ± 0.06 ; B 0.61 ± 0.04 mg%, $p < 0.05$). Il diametro massimo tubulare era significativamente inferiore nei reni controlaterali rispetto ai legati nei ratti del gruppo A (controlaterale: 25.54 ± 6.1 ; legato: 81.29 ± 54.3 μm , $p < 0.0001$) e nei ratti del gruppo B (controlaterale: 20.2 ± 10.3 ; legato: 48.9 ± 29.13 μm , $p < 0.0001$). I diametri massimi tubulari nei reni legati del gruppo B (trattati con MSC), erano significativamente inferiori rispetto ai reni legati del gruppo A (B: 48.9 ± 29.13 ; A: 81.29 ± 54.3 μm , $p < 0.0001$). Nel gruppo B il numero di cellule ED1 positive era minore rispetto al gruppo A (numero di cellule per campo microscopico A: 43.2 ± 10.36 , B: 19.31 ± 5.2 , $p < 0.0001$). MSC riducevano il numero di cellule proliferanti nello spazio interstiziale, ma non le cellule proliferanti tubulari (numero di cellule per campo microscopico A: 15.42 ± 6.1 , B: 7.2 ± 3.7 , $p < 0.0001$).

Conclusioni. Il nostro studio dimostra che l'infusione di MSC attenua significativamente il danno renale acuto nella OUM. Ulteriori studi sono necessari per comprendere i meccanismi alla base dei loro effetti.

117

UN RARO CASO DI SARCOIDOSI RENALEBalenzano C.T, Gregorini M, Rampino T, Bedino G, Piotti G, Roscini E, Bosio F, Gabanti E, Piacenza C, Esposito P, Soccio G, Corradetti V, Dal Canton A
Unità di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Università e Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Un uomo di 50 anni veniva ricoverato presso l'U.O. di Malattie Infettive perché lamentava da un mese febbre, tosse e astenia. All'ingresso il paziente negava dolore toracico e addominale. All'esame obiettivo si riscontravano al torace rantoli crepitanti e sibili espiratori, linfonodomegalie laterocervicali, sottomandibolari, inguinali ed epatomegalia. Tuttavia il sintomo principale rimaneva la febbre superiore a 39°C.

Le emocolture, uroculture, coproculture, test sierologici per Brucella, Bartonella, Pneumococco, Legionella, CMV, EBV, la ricerca dell'Ag per Istoplasma e la reazione di Mantoux risultavano negative. Una radiografia e una TAC del torace e dell'addome erano negative. Gli esami di laboratorio risultavano nella norma eccetto per un incremento degli indici infiammatori (VES 64 mm/h, PCR 4.47 mg/dl) e per una leucocitosi (WBC 10.468/mmc), i marker neoplastici e la ricerca di autoanticorpi anch'essi negativi. Veniva intrapreso un trattamento antibiotico con ciprofloxacina, ceftriaxone, amoxicillina, rokitamicina, che risultava inefficace nel ridurre la febbre. Quest'ultima scompariva spontaneamente dopo tre settimane, ma per la comparsa di un quadro di insufficienza renale acuta (creatinina sierica 3.15 mg/dl, clearance della creatinina 28.7 ml/min), il paziente veniva trasferito presso la nostra U.O.

Gli esami di laboratorio confermavano l'incremento degli indici infiammatori, anemia (9.8 g/dl), leucocitosi (12160/mmc), ipercalcemia (10.4 mg/dl), ACE nella norma, esame delle urine e del sedimento nella norma, proteinuria assente. Visite dermatologica ed oculistica escludevano un coinvolgimento cutaneo e oculare; risultavano negativi inoltre spirometria, test di funzionalità epatica, gastroscopia, ECG ed ecocardiografia. Il paziente veniva sottoposto a biopsia renale, biopsia midollare e di un linfonodo inguinale. Inoltre veniva eseguita cultura del materiale linfonodale.

La biopsia midollare mostrava una normale espressione della linea ematopoietica, all'esame citofluorimetrico non cellule anomale; le colture per batteri, micobatteri e funghi risultavano negative. Alla biopsia renale si evidenziavano, granulomi sarcoidosici e un quadro di nefrite interstiziale. Gli stessi granulomi con cellule giganti si riscontravano nel linfonodo. I granulomi sarcoidosici venivano differenziati da altri tipi di granulomi con specifiche immunocolorazioni.

Veniva esclusa una correlazione tra la nefrite interstiziale granulomatosa e il trattamento con ciprofloxacina per il contemporaneo coinvolgimento linfonodale. La diagnosi era di sarcoidosi renale e subito era intrapreso trattamento con prednisone.

Durante il follow-up nei due mesi successivi si assisteva ad un miglioramento della funzione renale (creatinina sierica 1.6 mg/dl) e a normalizzazione dei valori di calcemia.

L'insufficienza renale acuta isolata è una rara manifestazione della sarcoidosi. Questo caso clinico sottolinea l'importanza della biopsia renale per la diagnosi e risoluzione.

119

ANALISI DI MUTAZIONI PUNTIFORMI DEL GENE SPY1 NEL DOPPIO DISTRETTO PIELOURETERALEArtifoni L¹, Benetti E², Centi S¹, Negrisola S², Caridi G³, Della Vella M¹, Ghiggeri G.M³, Murer L^{1,2}¹Laboratorio di Nefrologia, Dipartimento di Pediatria, Università di Padova, Padova; ²U.O. di Nefrologia Pediatrica, Dialisi e Trapianto, Dipartimento di Pediatria, Università di Padova, Padova; ³Laboratorio di Fisiopatologia dell'Uremia, Istituto Gaslini, Genova

Introduzione. Studi su modelli murini hanno dimostrato che la proteina Sprouty1, codificata dal gene *Spy1*, modula il segnale di Gdnf/Ret, che attiva un network genico cruciale nello sviluppo del rene e delle vie urinarie. Topi knock-out per *Spy1* sviluppano gemme ureterali sovrannumerarie che portano alla formazione di ureteri e reni multipli. Del gene umano *SPRY1*, omologo al gene murino *Spy1*, non sono mai stati riportati studi di mutazione, anche se è nota la sua espressione nel tessuto renale fetale.

Scopi. Sulla base dei dati della letteratura e dei risultati ottenuti da una nostra precedente ricerca, abbiamo ipotizzato che un'alterazione della proteina *spy1* durante la nefrogenesi potesse essere correlabile allo sviluppo di nefrouropatie malformative. Abbiamo perciò condotto l'analisi di mutazione del gene *SPRY1* su pazienti con duplicità ureterale mono-bilaterale.

Materiali e metodi. L'analisi è stata effettuata su DNA da sangue periferico di 23 soggetti con duplicità ureterale isolata e 4 con duplicità ureterale familiare. È stata utilizzata la tecnica SSCP e il sequenziamento diretto della regione codificante e del 5'UTR per tutti i campioni di DNA. Come controllo è stato utilizzato il DNA di 6 soggetti sani, senza nefrouropatie malformative. Per la valutazione della frequenza delle sostituzioni nucleotidiche, la popolazione di controllo era costituita da 127 campioni di DNA da cordone ombelicale.

Risultati. In tutti i pazienti con duplicità ureterale non sono state evidenziate mutazioni puntiformi: sostituzioni nucleotidiche, microdelezioni e microinserzioni. Sono stati invece osservati cinque polimorfismi (SNPs), segnalati nelle banche dati ed una sostituzione nucleotidica mai riportata. La frequenza di questa sostituzione intronica è stata stimata in 127 campioni di DNA, ed è risultata dello 0.094.

Conclusioni. La sostituzione nucleotidica non nota da noi identificata è localizzata in una regione ritenuta regolatoria per lo splicing e potrebbe quindi avere conseguenze sulla formazione del trascritto. Per definire il ruolo del gene *SPRY1* nella nefrogenesi, l'analisi di mutazione verrà estesa ad una popolazione di soggetti affetti da varie nefrouropatie malformative e verranno condotti studi di associazione con i polimorfismi identificati.

120

PATTERN DA VASCULITE DEI GROSSI VASI IN PAZIENTI CON FIBROSI RETROPERITONEALE IDIOPATICAPalmisano A¹, Grasselli C¹, Alberici F¹, Casazza I¹, Versari A², Salvarani C³, Buzio C¹, Vaglio A¹¹Dipartimento di Clinica Medica e Nefrologia, Università di Parma, Parma; ²Medicina Nucleare, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia; ³Reumatologia, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

Introduzione. La fibrosi retroperitoneale idiopatica (FRI) è una malattia rara caratterizzata da un tessuto fibro-infiammatorio che avvolge l'aorta addominale e le strutture adiacenti, quali gli ureteri, causando spesso insufficienza renale acuta (IRA). Sebbene sia considerata una malattia localizzata, è accreditata l'ipotesi che si tratti di un disordine autoimmune sistemico. Sporadicamente è riportato un coinvolgimento dell'aorta toracica e dei suoi rami principali. La tomografia ad emissione di positroni con fluorodesossiglucosio (FDG-PET) è impiegata anche per la valutazione dell'attività infiammatoria nelle vasculiti dei grossi vasi (eg, arterite di Takayasu e gigantocellulare), in cui mostra uptake dell'FDG a livello dell'aorta toracica e dei vasi epiaortici.

Scopi. In questo studio si è valutata, in pazienti con FRI, la frequenza e la distribuzione del coinvolgimento sistemico dei grossi vasi mediante PET o altre appropriate tecniche radiologiche.

Pazienti e metodi. Nel periodo 2003-2007 sono stati arruolati 41 pazienti affetti da FRI. In tutti i pazienti sono stati valutati i comuni esami ematochimici inclusi la VES, la proteina C-reattiva (PCR) e gli autoanticorpi. Alla diagnosi, una PET whole-body è stata eseguita in 36/41 casi mentre i restanti 5 sono stati studiati con angio-TC o RMN. Tutti i pazienti hanno ricevuto prednisone (PDN) per il primo mese e continuato con prednisone a scolare e/o farmaci immunosoppressivi, secondo i protocolli di terapia in corso. Il follow-up medio era 26 mesi (range 6-58).

Risultati. La PET mostrava in tutti i pazienti un coinvolgimento dell'aorta addominale e delle arterie iliache. 14 pazienti (34.1%) mostravano anche un coinvolgimento dell'aorta toracica e/o dei vasi epiaortici, 12 al momento della diagnosi e 2 durante il follow-up: 9 avevano pariaortite toracica, 2 periaortite toracica con interessamento pericarotideo, e 3 aneurisma dell'aorta toracica. In 9 dei 14 casi il coinvolgimento toracico è stato rivelato attraverso la PET, che ha mostrato uptake perivascolare, nei restanti 5 la malattia toracica è stata scoperta con angio-TC/RMN. I livelli mediani di VES e PCR erano rispettivamente 91 mm/h (range 7-127) e 33.5 mg/L (3.3-153) nel gruppo con e 73.5 mm/h (range 7-120) e 27 mg/L (range 2-182) nel gruppo senza malattia toracica. Alla diagnosi, l'IRA era presente in 5/14 pazienti (35.7%) con e in 12/27 (44.4%) senza coinvolgimento toracico. Gli anticorpi antinucleo (ANA) erano positivi in 4/14 pazienti (28.6%) con e in 6/21 pazienti (28.6%) senza malattia toracica (indeterminati in 6 casi). Recidive di malattia sono state osservate in 6/14 pazienti (42.9%) con e in 6/27 (22.2%) senza coinvolgimento toracico (p=0.04).

Conclusioni. Questo è il primo studio che dimostra un interessamento flogistico sistemico dei grossi vasi in un subset di pazienti con FRI, con un pattern simile a quello delle vasculiti dei grossi vasi. Questo subset di pazienti mostra un maggior rischio di recidive.

122

GLOMERULOSCLEROSI FOCALE-SEGMENTALE (GSF) E CONCOMITANTE PORPORA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA (PTT): UN CASO CLINICO RESPONSIVO A RITUXIMAB

Manenti L, Tansinda P, Gregorini MC, Soliani F, Rustichelli R, Lusenti T, Borgatti PP, ASMN Reggio Emilia

Introduzione. La GSF è una malattia glomerulare la cui eziopatogenesi non è ancora del tutto chiarita. La PTT è determinata da molteplici cause ed è una condizione che, se non prontamente riconosciuta e trattata, può determinare importanti complicanze fino all'exitus. Di seguito presentiamo un caso clinico di GSF con associata PTT plasmateresi dipendente che ha ben risposto all'uso del Rituximab.

Caso Clinico. BG, maschio, di aa 57, ha sempre goduto di buona salute fino a giugno 2007 quando veniva ricoverato per sindrome nefrosica. La proteinuria era 26 g/24h. Gli esami immunologici (ANCA, ANA, ENA, Crioglobuline, complementemia) e per ricerca di secondarietà (marker neoplastici, Rx torace, TAC addome negativa, Colonscopia) erano tutti negativi.

Durante la degenza compariva una progressiva anemizzazione e precipitava ulteriormente il quadro proteinurico (Proteinuria 45g/24h). Veniva eseguita una biopsia renale il 12/6 che documentava un quadro di GSF iniziava steroide (Solumedrol 500 mg per 3 gg) per poi proseguire con Prednisone 1mg/kg/die. Nel frattempo si aggravava la anemizzazione (Hb 6.8 g/dl) e compariva lieve piastrinopenia (101000/mm³). Veniva riconosciuta una emolisi intravascolare (Aptoglobina 0 mg/dl, LDH 950 U/l) con associato netto incremento dei reticolociti. Non si segnalavano disturbi neurologici mentre compariva porpora cutanea e il fundus oculi documentava petecchie emorragiche. Il test di Coombs, gli anticorpi anti piastriane, gli anticorpi anti-fosfolipidi erano negativi, gli indici coagulativi nella norma. Il dosaggio ADAMTS 13 e Fattore H erano negativi.

Veniva posta diagnosi di Microangiopatia Trombotica secondaria a patologia autoimmune trattata con un ciclo di 10 plasmateresi. Si otteneva lo spegnimento dell'emolisi (Aptoglobina 120 mg/dl) e recupero dell'anemia (Hb 11.3 g/dl) pur persistendo una proteinuria nefrosica >40 g/24h.

La plasmateresi doveva essere interrotta per la comparsa di setticemia e la PTT recidivava.

È stata quindi iniziata terapia con Rituximab (Mabtera) (375 mg/m²/set).

Dopo un totale di 4 somministrazioni terminate a ottobre 2007 si è assistito al graduale spegnimento della PTT e alla contestuale netta riduzione della proteinuria (da 40g/24h a 6 g/24h) come documentato agli esami del maggio 2008.

Discussione. PTT e GSF paiono patologie tra loro indipendenti, anche se in letteratura esiste un altro caso clinico di GSF idiopatica con associata PTT responsivi entrambi a Rituximab. Più frequente è l'associazione della Glomerulonefrite Membranosa/PTT dove al trattamento con Rituximab faceva seguito la remissione di entrambe le patologie. In conclusione questo è il secondo caso descritto di GSF con PTT associata responsivi entrambi a Rituximab. L'associazione di due patologie infrequenti, nonché la comune risposta positiva all'azzeramento del CD19 lasciano intravedere interessanti scenari su di una comune eziopatogenesi delle due patologie facente capo alla produzioni di autoanticorpi sia nefritogenici che emolitici.

121

METHOTREXATE COME RISPARMIATORE DI STEROIDI NELLA FIBROSI RETROPERITONEALE IDIOPATICA: RISULTATI PRELIMINARI DI UN TRIAL RANDOMIZZATOPalmisano A¹, Grasselli C¹, Alberici F¹, Casazza I¹, Cobelli R², Buzio C¹, Vaglio A¹¹Dipartimento di Clinica Medica e Nefrologia, Università di Parma, Parma; ²Radiologia, Università di Parma, Parma

Introduzione. La fibrosi retroperitoneale idiopatica (FRI) è una rara malattia che spesso si presenta con uropatia ostruttiva. Il prednisone (PDN) è il farmaco più usato nel trattamento della FRI. Il methotrexate (MTX) è stato usato come risparmiatore di steroidi in varie malattie infiammatorie.

Scopi. Questo studio confronta l'efficacia e la tossicità del PDN vs PDN a basse dosi e MTX nella FRI.

Metodi. FRI è stata diagnosticata sulla base delle caratteristiche cliniche e radiologiche (TC/RMN). L'ostruzione ureterale è stata trattata con stent, nefrostomie, o ureterolisi chirurgica. Tutti i pazienti sono stati trattati con PDN (1 mg/Kg/die) per un mese; la remissione di malattia è stata definita come regressione dei sintomi e normalizzazione degli indici specifici di flogosi. I pazienti che hanno raggiunto la remissione sono stati randomizzati per PDN (ridotto a partire da 0.5 mg/kg/die) o PDN a basse dosi (ridotto a partire da 0.25 mg/kg/die) associato a MTX (0.3 mg/kg/settimana) per 8 mesi. Il follow-up post trattamento era di 16 mesi.

Risultati. Sono stati arruolati 16 pazienti; di questi, 14 avevano coinvolgimento ureterale (5 uni- e 9 bilaterale), 8 insufficienza renale acuta; la creatinemia mediana era 1,5 mg/dl (range 0,8-20). 8 casi hanno necessitato stenting ureterale o nefrostomia, 4 ureterolisi; nei restanti 2 pazienti non è stata necessaria decompressione ureterale. Tutti i pazienti hanno ricevuto PDN per un mese ed hanno raggiunto la remissione della malattia, pertanto sono stati randomizzati per PDN (8) o PDN più MTX (8). Le caratteristiche cliniche sono risultate sovrapponibili nei due gruppi. Il periodo di follow-up medio è stato di 13.5 mesi (range 4-27).

Nel braccio PDN, tutti i pazienti hanno raggiunto una remissione clinica stabile alla fine del trattamento; la mediana di riduzione della massa è stata del 50% (0-95%). Tutti e sei i pazienti con interessamento ureterale hanno mostrato completa risoluzione dell'idronefrosi anche dopo rimozione degli stent. Dopo il trattamento, due pazienti hanno avuto una recidiva. I più comuni effetti collaterali del prednisone sono stati osservati in tutti i pazienti.

Anche nel braccio PDN+MTX tutti i pazienti hanno raggiunto una remissione clinica stabile alla fine del trattamento; la mediana di riduzione della massa è stata del 65% (0-90%). Una completa risoluzione dell'idronefrosi è stata ottenuta in tutti e 7 i pazienti con interessamento ureterale. Nessun paziente ha presentato riacutizzazioni nel corso del trattamento o recidive dopo la fine dello stesso. Non sono stati osservati significativi effetti collaterali del MTX, mentre i comuni effetti dello steroide (in particolare incremento ponderale ed ipertensione) sono stati meno pronunciati rispetto al gruppo PDN.

Conclusioni. I risultati preliminari del nostro trial mostrano che il MTX può essere un efficace e sicuro risparmiatore di steroidi nella FRI.

123

CARATTERISTICHE CLINICO-METABOLICHE E PREDITTORI DI RISCHIO DI RECIDIVA IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA CALCOLI RENALE

Bonerba B, Torres D.D, Bonifati C, Viggiani N, Manno C, Schena F.P
 Unità Operativa Complessa di Nefrologia, Dialisi e Trapianti, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti d'Organo (DETO), Università degli Studi di Bari, Bari

Introduzione. La calcolosi renale è una patologia di comune riscontro nella popolazione occidentale, soprattutto nelle regioni a clima più caldo come la Puglia. La formazione di un calcolo è il risultato di uno squilibrio fra la concentrazione urinaria di promotori ed inibitori della litogenesi e tende frequentemente a recidivare.

Scopo. Lo scopo del nostro studio è stato quello di analizzare i fattori di rischio predittivi di recidiva in una coorte di pazienti affetti da calcolosi renale.

Materiali e metodi. Abbiamo condotto uno studio osservazionale retrospettivo in una casistica di pazienti affetti da calcolosi renale afferenti al nostro Centro dal 1983 al 2007. Sono stati studiati i fattori di rischio di recidiva nei pazienti con un follow-up di almeno 24 mesi. I parametri valutati sono stati le comuni caratteristiche cliniche, il volume, pH e peso specifico delle urine e i principali fattori promuoventi (calciuria, uricuria, fosfaturia, ossaluria) ed inibenti (magnesiuria, citraturia) la cristallizzazione. Il rischio di recidiva e i possibili fattori predittivi sono stati valutati con analisi uni- e multivariata attraverso le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier e il Cox proportional hazard method.

Risultati. Nella casistica complessiva di 702 pazienti (302 M, 400 F), di età media 46.5±22.8 anni, lo studio metabolico metteva in risalto ipercalciuria nel 25% dei pazienti, ipocitraturia nel 20%, iperuricuria nell'8%, altre anomalie nel 22%; il 25% dei pazienti non presentava alcuna anomalia metabolica. L'analisi del calcolo, effettuata su 251 pazienti, evidenziava la seguente composizione: ossalato di calcio (68%), fosfato di calcio (16%), acido urico (13%), altri tipi (3%). Le caratteristiche clinico-metaboliche della coorte di 299 pazienti (97 M, 202 F), di età media 39.8±18.6, seguiti in follow up, erano sovrapponibili a quelle della casistica totale. In questo gruppo i parametri metabolici analizzati a distanza di 24 mesi evidenziavano una significativa riduzione dei valori di uricuria (p=0.029) ed un aumento dei valori di citraturia (p=0.031), magnesiuria (p=0.036) e del volume urinario (p=0.05) rispetto al basale. Durante un follow up medio di 105±93 mesi, 76/299 (25.4%) pazienti avevano presentato una recidiva. L'analisi di sopravvivenza mostrava che a 5, 10, 15 e 20 anni la probabilità di recidiva era del 14%, 28%, 36%, 46%, rispettivamente. L'analisi multivariata di Cox evidenziava che i fattori indipendenti predittivi di recidiva erano il Body Mass Index (BMI) (HR 1,10; IC 95% 1,03-1,19) e le variazioni a 24 mesi del volume (HR 0.93; IC 95% 0.88-0.97) e del peso specifico urinario (HR 1.50; IC 95% 1.10-2.10).

Conclusioni. Nella nostra ampia casistica seguita a lungo termine, la recidiva di calcolosi è un evento frequente. Il follow-up nefrologico permette un miglior controllo dei fattori di rischio soprattutto del volume e del peso specifico delle urine; il BMI si conferma un nuovo importante fattore prognostico.

124

SINDROME NEFROSICA STEROIDO-DIPENDENTE ASSOCIATA A MALATTIA DI KIMURA

Grammatico F^{1,2}, Ferri B^{1,2}, Ciavatti A^{1,2}, Chiarini A^{1,2}, Billi P³, Formica G.F³, Alberani A³, Accogli E⁴, Arienti V⁴, D'Imperio N⁵, Campieri C^{1,2}, Stefoni S^{1,2}
¹U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale Maggiore di Bologna, Bologna; ²U.O. Nefrologia Dialisi e Trapianto di Rene, Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna, Bologna; ³U.O. di Gastroenterologia, Ospedale Maggiore di Bologna, Bologna; ⁴U.O. Medicina A, Ospedale Maggiore di Bologna, Bologna

La malattia di Kimura o linfogranulomatosi eosinofila (ICD 10 code: D21 I89.8 I92.8) è una malattia rara (ORPHA482) in Occidente ma diffusa in Asia. Si manifesta con la comparsa di noduli sottocutanei prevalentemente in regione cervicale ed eventuali linfoadenopatie loco-regionali e presenta una prognosi favorevole. Le lesioni sono caratterizzate da tessuto linfoide iperplastico con infiltrato infiammatorio ricco di eosinofili. Nel sangue periferico si riscontrano eosinofilia ed aumento delle IgE sieriche, nelle urine è caratteristica l'eosinofilia. Si può associare a danni renali nel 10% dei casi con reperti nefropatologici di: Glomerulonefrite IgA od anche IgM, Nefropatia a lesioni minime, Glomerulosclerosi segmentaria e focale (GSF), Glomerulonefrite membranosa, Glomerulonefrite membrano-proliferativa, Glomerulonefrite anti-GBM. Nel trapianto renale può manifestarsi GSF. Il quadro clinico più frequente è quello della sindrome nefrosica, spesso necessitante periodi protratti di trattamento steroideo. Presentiamo il caso clinico di un maschio di 50 anni con sindrome nefrosica steroido-dipendente nel contesto di malattia di Kimura diagnosticata istologicamente nel novembre 2006 con la biopsia cutanea di lesioni nodulari a livello della guancia destra e della fronte (iperplasia angiolinfoide sottocutanea con eosinofilia). Nell'aprile 2007 si manifestò imponente sindrome nefrosica (Protidemia tot 4.3 g/dl con albuminemia 19% e proteinuria di 11.616 mg/24h ed 81% di albumine) con funzione renale normale. Erano presenti ascite, versamenti pleurici bilaterali e riscontro radiologico di trombosi massiva dell'asse spleno-mesenterico-portale. Fu iniziata terapia anticoagulante e steroidi (50 mg di prednisone). Tutti gli esami immunologici erano negativi e si poté osservare una pronta remissione del quadro proteinurico. La Biopsia renale fu rifiutata dal paziente, vista la risposta agli steroidi. A 5 mesi di distanza sotto trattamento con 3.5 mg giornalieri di prednisone, si è manifestata una riacutizzazione della proteinuria fino a 5600 mg 24 ore, per cui si è incrementato il dosaggio dello steroide a 37.5 mg die con rapida remissione. Attualmente il paziente è in remissione (proteinuria 230 mg/24h) ed assume una dose giornaliera di 18.75 prednisone (Fig. 1).

(segue)

I LIVELLI EMATICI DI CICLOSPORINA PREDICONO LA REMISSIONE DELLA SINDROME NEFROSICA NELLE GLOMERULONEFRITI PRIMITIVE

Pansini F, Torres D.D, Bonifati C, Schena F.P, Manno C
 Unità Operativa Complessa di Nefrologia, Dialisi e Trapianti, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti d'Organo (DETO), Università degli Studi di Bari, Bari

Introduzione. La ciclosporina A (CsA) viene utilizzata da molti anni nel trattamento della sindrome nefrosica idiopatica; tuttavia essa è caratterizzata da una ristretta finestra terapeutica e può risultare difficoltoso il mantenimento di livelli terapeutici del farmaco.

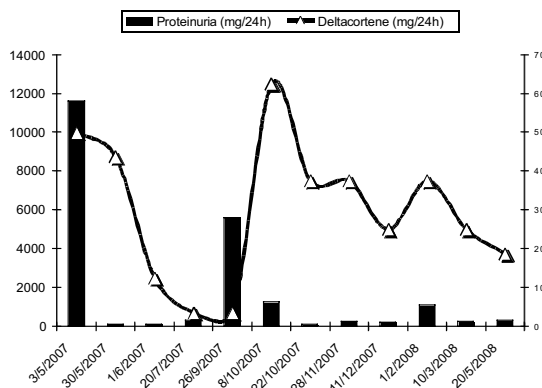
Scopo. Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare prospetticamente l'efficacia e la sicurezza della CsA in pazienti affetti da glomerulonefriti (GN) primitive con sindrome nefrosica resistente alla terapia convenzionale e il valore predittivo dei livelli ematici di CsA sulla remissione della sindrome nefrosica.

Materiali e metodi. Lo studio osservazionale prospettico ha arruolato 26 pazienti (16 M e 10 F), affetti da sindrome nefrosica (21 con GN membranosa, 4 con Glomerulosclerosi focale e segmentaria, 1 con GN a lesioni minime) trattati con CsA alla dose iniziale di 3 mg/Kg/die. La dose di CsA è stata modificata secondo il "trough level" (C0) in modo da mantenere livelli ematici compresi tra 75-200 ng/ml; contestualmente sono stati valutati i livelli ematici dopo due ore (C2) e l'area sotto la curva (AUC) della ciclosporinemia. I parametri valutati sono stati le frequenze dell'outcome di remissioni complete o parziali, le modificazioni della proteinuria, della funzione renale, della pressione arteriosa e gli effetti collaterali. I fattori associati alla probabilità di ottenere la remissione della sindrome nefrosica sono stati analizzati mediante regressione logistica univariata e multivariata. Infine sono state analizzate le curve ROC per valutare la migliore performance diagnostica tra C0, C2 e AUC nel predire l'outcome e per determinare il valore di cut-off associato alla migliore sensibilità e specificità.

Risultati. L'end-point combinato di remissioni complete e parziali è stato raggiunto da 18/26 pazienti (69.2%) a tre mesi, 20/26 (83.3%) a sei, 18/26 (94.7%) a nove e 16/26 (84.2%) a un anno. L'analisi con la regressione logistica, sia univariata che multivariata, non ha mostrato alcun valore prognostico predittivo di remissione dei vari fattori considerati (età, sesso, creatinemia, proteinuria, livelli ematici di CsA). L'analisi delle curve ROC ha mostrato che l'area relativa al C2 era 0.72 (IC 95 % 0.61-0.82), significativamente più ampia rispetto a quella del C0 (0.59; IC 95% 0.47-0.70; p=0.0003), mentre non vi erano differenze significative rispetto all'AUC. Il valore di cut-off di C2 misurato a tre mesi che presentava la migliore sensibilità (90.9%) e specificità (48.8%), e quindi la più alta accuratezza nel predire l'outcome, risultava essere 762 ng/ml (range 695-880 ng/ml), mentre a sei mesi era 653 ng/ml (range 520-700 mg/ml) con sensibilità 87.5% e specificità 75.0%.

Conclusioni. I nostri dati mostrano per la prima volta in una popolazione affetti da GN primitive che i livelli ematici della CsA al picco di assorbimento (C2) predicono in maniera più significativa la probabilità di remissione completa o parziale della sindrome nefrosica.

125



CARATTERISTICHE CLINICO-METABOLICHE E PREDITTORI DI RISCHIO DI RECIDIVA IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA CALCOLI RENALE

Bonerba B, Torres D.D, Bonifati C, Viggiani N, Manno C, Schena F.P
 Unità Operativa Complessa di Nefrologia, Dialisi e Trapianti, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti d'Organo (DETO), Università degli Studi di Bari, Bari

Introduzione. La calcolosi renale è una patologia di comune riscontro nella popolazione occidentale, soprattutto nelle regioni a clima più caldo come la Puglia. La formazione di un calcolo è il risultato di uno squilibrio fra la concentrazione urinaria di promotori ed inibitori della litogenesi e tende frequentemente a recidivare.

Scopo. Lo scopo del nostro studio è stato quello di analizzare i fattori di rischio predittivi di recidiva in una coorte di pazienti affetti da calcolosi renale.

Materiali e metodi. Abbiamo condotto uno studio osservazionale retrospettivo in una casistica di pazienti affetti da calcolosi renale afferenti al nostro Centro dal 1983 al 2007. Sono stati studiati i fattori di rischio di recidiva nei pazienti con un follow-up di almeno 24 mesi. I parametri valutati sono stati le comuni caratteristiche cliniche, il volume, pH e peso specifico delle urine e i principali fattori promuoventi (calciuria, uricuria, fosfaturia, ossaluria) ed inibenti (magnesiuria, citraturia) la cristallizzazione. Il rischio di recidiva e i possibili fattori predittivi sono stati valutati con analisi uni- e multivariata attraverso le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier e il Cox proportional hazard method.

Risultati. Nella casistica complessiva di 702 pazienti (302 M, 400 F), di età media 46.5±22.8 anni, lo studio metabolico metteva in risalto ipercalciuria nel 25% dei pazienti, ipocitraturia nel 20%, iperuricuria nell'8%, altre anomalie nel 22%; il 25% dei pazienti non presentava alcuna anomalia metabolica. L'analisi del calcolo, effettuata su 251 pazienti, evidenziava la seguente composizione: ossalato di calcio (68%), fosfato di calcio (16%), acido urico (13%), altri tipi (3%). Le caratteristiche clinico-metaboliche della coorte di 299 pazienti (97 M, 202 F), di età media 39.8±18.6, seguiti in follow up, erano sovrapponibili a quelle della casistica totale. In questo gruppo i parametri metabolici analizzati a distanza di 24 mesi evidenziavano una significativa riduzione dei valori di uricuria (p=0.029) ed un aumento dei valori di citraturia (p=0.031), magnesiuria (p=0.036) e del volume urinario (p=0.05) rispetto al basale. Durante un follow up medio di 105±93 mesi, 76/299 (25.4%) pazienti avevano presentato una recidiva. L'analisi di sopravvivenza mostrava che a 5, 10, 15 e 20 anni la probabilità di recidiva era del 14%, 28%, 36%, 46%, rispettivamente. L'analisi multivariata di Cox evidenziava che i fattori indipendenti predittivi di recidiva erano il Body Mass Index (BMI) (HR 1,10; IC 95% 1,03-1,19) e le variazioni a 24 mesi del volume (HR 0.93; IC 95% 0.88-0.97) e del peso specifico urinario (HR 1.50; IC 95% 1.10-2.10).

Conclusioni. Nella nostra ampia casistica seguita a lungo termine, la recidiva di calcolosi è un evento frequente. Il follow-up nefrologico permette un miglior controllo dei fattori di rischio soprattutto del volume e del peso specifico delle urine; il BMI si conferma un nuovo importante fattore prognostico.

124

SINDROME NEFROSICA STEROIDO-DIPENDENTE ASSOCIATA A MALATTIA DI KIMURA

Grammatico F^{1,2}, Ferri B^{1,2}, Ciavatti A^{1,2}, Chiarini A^{1,2}, Billi P³, Formica G.F³, Alberani A³, Accogli E⁴, Arienti V⁴, D'Imperio N⁵, Campieri C^{1,2}, Stefoni S^{1,2}
¹U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale Maggiore di Bologna, Bologna; ²U.O. Nefrologia Dialisi e Trapianto di Rene, Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna, Bologna; ³U.O. di Gastroenterologia, Ospedale Maggiore di Bologna, Bologna; ⁴U.O. Medicina A, Ospedale Maggiore di Bologna, Bologna

La malattia di Kimura o linfogranulomatosi eosinofila (ICD 10 code: D21 I89.8 I92.8) è una malattia rara (ORPHA482) in Occidente ma diffusa in Asia. Si manifesta con la comparsa di noduli sottocutanei prevalentemente in regione cervicale ed eventuali linfoadenopatie loco-regionali e presenta una prognosi favorevole. Le lesioni sono caratterizzate da tessuto linfoide iperplastico con infiltrato infiammatorio ricco di eosinofili. Nel sangue periferico si riscontrano eosinofilia ed aumento delle IgE sieriche, nelle urine è caratteristica l'eosinofilia. Si può associare a danni renali nel 10% dei casi con reperti nefropatologici di: Glomerulonefrite IgA od anche IgM, Nefropatia a lesioni minime, Glomerulosclerosi segmentaria e focale (GSF), Glomerulonefrite membranosa, Glomerulonefrite membrano-proliferativa, Glomerulonefrite anti-GBM. Nel trapianto renale può manifestarsi GSF. Il quadro clinico più frequente è quello della sindrome nefrosica, spesso necessitante periodi protratti di trattamento steroideo. Presentiamo il caso clinico di un maschio di 50 anni con sindrome nefrosica steroido-dipendente nel contesto di malattia di Kimura diagnosticata istologicamente nel novembre 2006 con la biopsia cutanea di lesioni nodulari a livello della guancia destra e della fronte (iperplasia angiolinfoide sottocutanea con eosinofilia). Nell'aprile 2007 si manifestò imponente sindrome nefrosica (Protidemia tot 4.3 g/dl con albuminemia 19% e proteinuria di 11.616 mg/24h ed 81% di albumine) con funzione renale normale. Erano presenti ascite, versamenti pleurici bilaterali e riscontro radiologico di trombosi massiva dell'asse spleno-mesenterico-portale. Fu iniziata terapia anticoagulante e steroidi (50 mg di prednisone). Tutti gli esami immunologici erano negativi e si poté osservare una pronta remissione del quadro proteinurico. La Biopsia renale fu rifiutata dal paziente, vista la risposta agli steroidi. A 5 mesi di distanza sotto trattamento con 3.5 mg giornalieri di prednisone, si è manifestata una riacutizzazione della proteinuria fino a 5600 mg 24 ore, per cui si è incrementato il dosaggio dello steroide a 37.5 mg die con rapida remissione. Attualmente il paziente è in remissione (proteinuria 230 mg/24h) ed assume una dose giornaliera di 18.75 prednisone (Fig. 1).

(segue)

I LIVELLI EMATICI DI CICLOSPORINA PREDICONO LA REMISSIONE DELLA SINDROME NEFROSICA NELLE GLOMERULONEFRITI PRIMITIVE

Pansini F, Torres D.D, Bonifati C, Schena F.P, Manno C
 Unità Operativa Complessa di Nefrologia, Dialisi e Trapianti, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti d'Organo (DETO), Università degli Studi di Bari, Bari

Introduzione. La ciclosporina A (CsA) viene utilizzata da molti anni nel trattamento della sindrome nefrosica idiopatica; tuttavia essa è caratterizzata da una ristretta finestra terapeutica e può risultare difficoltoso il mantenimento di livelli terapeutici del farmaco.

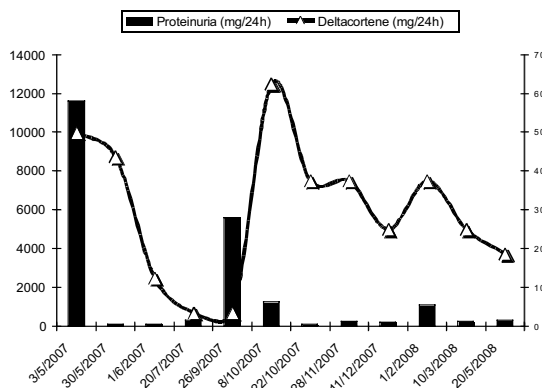
Scopo. Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare prospetticamente l'efficacia e la sicurezza della CsA in pazienti affetti da glomerulonefriti (GN) primitive con sindrome nefrosica resistente alla terapia convenzionale e il valore predittivo dei livelli ematici di CsA sulla remissione della sindrome nefrosica.

Materiali e metodi. Lo studio osservazionale prospettico ha arruolato 26 pazienti (16 M e 10 F), affetti da sindrome nefrosica (21 con GN membranosa, 4 con Glomerulosclerosi focale e segmentaria, 1 con GN a lesioni minime) trattati con CsA alla dose iniziale di 3 mg/Kg/die. La dose di CsA è stata modificata secondo il "trough level" (C0) in modo da mantenere livelli ematici compresi tra 75-200 ng/ml; contestualmente sono stati valutati i livelli ematici dopo due ore (C2) e l'area sotto la curva (AUC) della ciclosporinemia. I parametri valutati sono stati le frequenze dell'outcome di remissioni complete o parziali, le modificazioni della proteinuria, della funzione renale, della pressione arteriosa e gli effetti collaterali. I fattori associati alla probabilità di ottenere la remissione della sindrome nefrosica sono stati analizzati mediante regressione logistica univariata e multivariata. Infine sono state analizzate le curve ROC per valutare la migliore performance diagnostica tra C0, C2 e AUC nel predire l'outcome e per determinare il valore di cut-off associato alla migliore sensibilità e specificità.

Risultati. L'end-point combinato di remissioni complete e parziali è stato raggiunto da 18/26 pazienti (69.2%) a tre mesi, 20/26 (83.3%) a sei, 18/26 (94.7%) a nove e 16/26 (84.2%) a un anno. L'analisi con la regressione logistica, sia univariata che multivariata, non ha mostrato alcun valore prognostico predittivo di remissione dei vari fattori considerati (età, sesso, creatinemia, proteinuria, livelli ematici di CsA). L'analisi delle curve ROC ha mostrato che l'area relativa al C2 era 0.72 (IC 95 % 0.61-0.82), significativamente più ampia rispetto a quella del C0 (0.59; IC 95% 0.47-0.70; p=0.0003), mentre non vi erano differenze significative rispetto all'AUC. Il valore di cut-off di C2 misurato a tre mesi che presentava la migliore sensibilità (90.9%) e specificità (48.8%), e quindi la più alta accuratezza nel predire l'outcome, risultava essere 762 ng/ml (range 695-880 ng/ml), mentre a sei mesi era 653 ng/ml (range 520-700 mg/ml) con sensibilità 87.5% e specificità 75.0%.

Conclusioni. I nostri dati mostrano per la prima volta in una popolazione affetti da GN primitive che i livelli ematici della CsA al picco di assorbimento (C2) predicono in maniera più significativa la probabilità di remissione completa o parziale della sindrome nefrosica.

125



VALUTAZIONE DEL COINVOLGIMENTO RENALE IN MALATTIE ONCOEMATOLOGICHE NON MIELOMATOSE: STUDIO RETROSPETTIVO MONOCENTRICOBesso L¹, Quercia A.D¹, Marcuccio C², De Agostini C¹, Basso E¹, Colla L¹, Burdese M¹, Mazzucco G³, Daidola G¹, Tamagnone M¹, Segoloni G¹¹SCDU Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Ospedale San Giovanni Battista di Torino, Torino;²SC Immunologia dei Trapianti, Ospedale San Giovanni Battista di Torino, Torino;³Cattedra di Anatomia Patologica, Ospedale San Giovanni Battista di Torino, Torino

Introduzione. È segnalato un progressivo aumento delle malattie oncoematologiche (MOE): ad esempio tra gli anni '40 e gli anni '90 l'incidenza dei Linfoma non Hodgkin (LNH) è cresciuta da 7/100000 a 10-18/100000 abitanti.

Scopo. Valutare retrospettivamente l'epidemiologia, la presentazione clinica ed il quadro istopatologico renale di pazienti [pz] con coinvolgimento renale e LNH e Malattie Mieloproliferative croniche (MMP).

Pazienti e metodi. Abbiamo valutato 50 pz, di cui 9/50 (18%) affetti da MMP e 41/50 (82%) con diagnosi di LNH, osservati durante un periodo di oltre 18 anni presso il nostro reparto di Nefrologia; 15/50 sono stati sottoposti a valutazione mediante biopsia renale.

Risultati. Nel gruppo delle MMP in 4/9 pz (44%) la MOE ha preceduto il danno renale, in 3/9 (33.3%) è stata diagnosticata in seguito al danno renale e in 2/9 (22.2%) la diagnosi è stata simultanea. Nel gruppo dei LNH in 24/41 pz (59%) la MOE ha preceduto il danno renale, in 9/41 (22%) è stata diagnosticata in seguito e in 8/41 (20%) la diagnosi è stata simultanea. La presentazione clinica del coinvolgimento renale era così distribuita tra le MMP: 2 pz con insufficienza renale acuta (IRA), 2 pz con macroematuria, 2 pz con insufficienza renale cronica (IRC), 1 pz con proteinuria sub-nefrosica (PTO), 1 pz con sindrome nefritica e 1 pz con sindrome nefrosica. Tra i LNH abbiamo invece osservato: 11 pz con proteinuria isolata, 10 pz con sindrome nefritico/nefrosica, 7 pz con CRF, 4 con lesioni neoplastiche, 3 pz con IRA e 6 pz rispettivamente con edemi e insufficienza renale, nefropatia ostruttiva, sarcoidosi, coliche renali, pielite acuta, proteinuria con microematuria. Globalmente 15 pazienti (3 MMP e 12 LNH) sono stati sottoposti a biopsia renale con diagnosi di: 2 glomerulonefriti (GN) a depositi mesangiali di IgM, 2 GN crioglobulinemiche, 2 GN a depositi di IgA, 2 casi con infiltrazione linfomatosa renale, 1 caso di necrosi tubulare acuta, 1 caso di amiloidosi, 1 caso di nefrite lupica, 1 glomerulosclerosi focale segmentaria, 1 caso con lesioni granulomatosi interstiziali, 1 GN membranosa, 1 GN membranoproliferativa.

Conclusioni. Nelle MOE deve essere sempre presa in considerazione la possibilità di un coinvolgimento renale. Spesso i nefrologi vengono consultati solo nei casi più attivi, ma il coinvolgimento renale è probabilmente più frequente. Nella nostra osservazione non abbiamo riscontrato chiare correlazioni tra MOE e quadri istopatologici renali. Tuttavia in un rilevante numero di casi, 12/50 (24%), l'MOE è stata diagnosticata successivamente alla nefropatia: le interrelazioni tra meccanismi immunologici, trattamenti immunodepressivi e disordini ematologici dovrebbero sempre essere tenuti in considerazione; un attento follow-up delle nefropatie può portare probabilmente ad una più tempestiva diagnosi di MOE.

127

LA RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE CON SEQUENZE PESATE IN DIFFUSIONE: UNA NUOVA OPZIONE PER LA DIAGNOSI DI PIELONEFRITE ACUTA SENZA IMPIEGO DI MEZZO DI CONTRASTO. STUDIO PRELIMINARE SU 72 PAZIENTI

Perna M, De Pascale A, Rizzo L, De Leo A.M, Consiglio V, Castellani E, Serra M, Frascisco M.F, Piccoli G.B

ASO San Luigi Gonzaga, Orbassano, Torino

Introduzione. La pielonefrite acuta (PNA) è una malattia in netto aumento nella popolazione generale. La dimostrazione di lesioni parenchimali renali modula d'abitudine la durata della terapia. Tra le indagini diagnostiche di secondo livello, indispensabili per la definizione della presenza ed entità del danno, la RMN con contrasto svolge un ruolo fondamentale; tuttavia, la descrizione della fibrosi nefrogenica correlata al gadolinio ha recentemente ristretto le indicazioni per l'impiego del mezzo di contrasto, e ha rappresentato una importante nota di cautela in questo senso.

Scopo. Scopo di questo lavoro è valutare le potenzialità diagnostiche nei confronti della PNA della RM senza contrasto, utilizzando sequenze pesate in diffusione (DWI). La metodica è caratterizzata da rapida esecuzione (tempi indicativamente dimezzati rispetto all'esame con mezzo di contrasto), e minor costo (minor durata e non necessità di gadolinio).

Pazienti e metodi. 72 pazienti (62 f e 10 m; età media 39 aa) con diagnosi differenziale che includeva la PNA, afferiti al reparto di radiologia del nostro ospedale sono stati studiati con RM di 1.5 T (Philips Achieva) mediante acquisizioni pesate in T1-T2 e DWI basali e T1 dopo somministrazione ev di gadolinio. Tutte le immagini sono state rivalutate da due radiologi esperti in doppio cieco: per ogni sequenza è stato valutato il numero e le dimensioni delle lesioni per ogni rene.

Le acquisizioni con mezzo di contrasto sono state considerate il gold standard.

Risultati. Una pielonefrite acuta è stata diagnosticata, con la metodica di riferimento, in 42 pazienti, ed in 48/143 reni. L'indagine in diffusione era discrepante da quella con mezzo di contrasto in 3/72 casi, un falso positivo, con diffusione con debole iperintensità; 2 falsi negativi in cui erano presenti limitate aree di alterata perfusione del parenchima col mezzo di contrasto.

Sensibilità	94.4%
Specificità	98.7%
Valore predittivo positivo	97.2%
Valore predittivo negativo	97.5%
Accuratezza diagnostica	97.9%

Conclusioni. Da questo studio preliminare, le sequenze DWI hanno dimostrato un'elevata accuratezza diagnostica nel riconoscimento dei focolai parenchimali di PNA.

(segue)

NEFRITE INTERSTIZIALE E UVEITE: LA SINDROME TINU. DESCRIZIONE DI 2 CASICostantini L, Ranghino A, Piccini G, Colombo P, Filiberti O, Ottone S, Guida G
U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale Sant'Andrea di Vercelli, Vercelli

La sindrome TINU (tubular interstitial nephritis and uveitis) descritta la prima volta nel 1975 è una patologia caratterizzata da nefrite interstiziale acuta e uveite ricorrente.

In letteratura sono descritti 200 casi (incidenza: 0.2 casi pmp/anno) la maggior parte ad esordio giovanile e di sesso femminile (F/M 3:1). La patogenesi non è nota sebbene alcuni autori concordino su un'alterazione dell'immunità cellulo-mediata.

Riportiamo 2 casi di TINU diagnosticati presso il nostro centro dal 2005.

Caso 1

Donna di 43 anni con febbre da 6 mesi non regredita con antibiotico. A distanza di 4 mesi dall'esordio della febbre comparsa di iridociclite bilaterale, insufficienza renale acuta (IRA) (creatinina sierica: 3 mg/dl) e sindrome di Fanconi. L'esame urine mostrava: microematuria, proteinuria (1.1 g/24h) e glicosuria. Rx torace ed ecografia renale mostravano quadri anatomici di normalità. Il dosaggio sierico di autoanticorpi, complemento e immunoglobuline sono risultati nella norma tranne il LAC debolmente positivo. Negative le indagini microbiologiche, l'ACE e l'HLA-B27. L'istologia renale mostrava una nefrite interstiziale, alcune sinechie capsulari glomerulari e depositi granulari di IgM e C3 a distribuzione focale-segmentaria. La paziente è stata trattata con prednisone 1 mg/Kg/die con miglioramento della funzione renale (creatinina sierica: 1.7 mg/dl, proteinuria: 0.6 g/24h) e regressione della patologia oculare. La terapia steroidea è stata proseguita per 1 mese quindi ridotta sino alla sospensione. Dopo 5 mesi dalla sospensione dello steroide diagnosi di sacroileite regredita spontaneamente. Un anno dopo recidiva della uveite non associata a patologia renale, trattata con terapia steroidea topica.

Caso 2

Donna di 47 anni con febbre, poliartalgie e cefalea da 1 mese trattata con antibiotico senza remissione della sintomatologia a cui si associava iridociclite monolaterale. Dopo alcune settimane comparsa di insufficienza renale acuta (creatinina sierica 2.3 mg/dl) con proteinuria 1.08 g/24h microematuria e glicosuria. Screening per patologie autoimmuni e vasculitiche negativo. Negativi gli esami culturali e sierologici per patologie infettive, HLA-B27 negativo. Rx torace nella norma; TC addome: reni nella norma. Istologia renale: nefrite interstiziale. Nel sospetto di TINU veniva impostata terapia con prednisone 0.5 mg/Kg/die con miglioramento della funzione renale sino a valori di normalità e del quadro oculare regredito completamente. A distanza di alcuni mesi recidiva dell'insufficienza renale senza interessamento oculare regredita con steroide 0.5 mg/Kg/die.

I due casi di TINU diagnosticati presso la nostra struttura negli ultimi tre anni associati all'incremento del numero di segnalazioni in Pubmed indicano un'incidenza della sindrome verosimilmente maggiore rispetto a quella attualmente stimata e l'importanza di escludere una patologia oculare nei pazienti con nefrite acuta interstiziale.

128

L'indicazione all'impiego di questa sequenza, il cui valore necessita di conferma diagnostica in presenza di una casistica ancora più ampia, è rivolta ad una popolazione di pazienti che presentano controindicazioni alla somministrazione ev di mezzo di contrasto organiodato e/o paramagnetico come soggetti con insufficienza renale e donne gravide (situazione peraltro ad incrementato rischio di pielonefrite).

La breve durata dell'esame, che permette una corretta valutazione anche in soggetti poco collaboranti o claustrofobici, consente l'impiego delle sequenze pesate in diffusione per una diagnosi precoce anche in regime di urgenza.

129

ESAME URINE IN ONCOEMATOLOGIA: UN VECCHIO NUOVO STRUMENTO PER LA DIAGNOSI DI DANNO RENALE ASSOCIATO?

Besso L, Quercia A.D, Lanfranco G, Marcuccio C, Anania P, Daidola G, Fenocchio C.M, Colla L, Burdese M, De Agostini C, Tamagnone M, Segoloni G
SCDU Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Ospedale San Giovanni Battista di Torino, Torino

Introduzione. Nei pazienti (pz) affetti da LNH nell'ambito dell'interessamento pluriorganico non è infrequente il coinvolgimento renale, spesso misconosciuto.

Scopo. Valutazione dell'utilità dell'esame urine e sedimento di II livello (EUS) nell'indagare la presenza o la nuova insorgenza di alterazioni renali che possono preludere allo sviluppo di una patologia renale secondaria, concomitante o associata al problema ematologico.

Pazienti e metodi. Su una popolazione di pz affetti da LNH in follow-up ambulatoriale presso il reparto di Ematologia, tra aprile e giugno 2007, sono stati arruolati casualmente 38 pz, di cui 24 in trattamento farmacologico (7/24 con anticorpo monoclonale), 1 *naive*, 13 sottoposti in passato a trattamento. È stata effettuata valutazione puntiforme su campione urine mediante EUS, con in particolare valutazione di elementi cellulari (morfologia emazie, presenza Decoy Cells), cilindriuria (morfologia e tipologia), albuminuria, rapporto proteinuria/creatininuria (RPC), considerando quest'ultimo sulla base di dati consolidati come predittivo della presenza di proteinuria significativa se superiore a 0.2.

Risultati. In 23/38 (60%) pz è stata documentata cilindriuria (C+), non solo ialina ma anche granulosa. 17/38 pz (45%) presentavano $RPC > 0.1$ e di questi 12/17 $RPC < 0.2$ e 5/17 $RPC > 0.2$. È stata riscontrata microematuria isolata (mE+) in 12/38 pz, mentre l'associazione cilindriuria e $RPC > 0.1$ era presente in 12/38 pz; l'associazione cilindriuria e $RPC > 0.2$ si era riscontrata in 4/38 pz e la contemporanea presenza di cilindriuria, $RPC > 0.2$ e mE+ in soli 3/38 pz.

Conclusioni. Si ritiene che l'associazione più suggestiva per definire il coinvolgimento renale sia rappresentata da C+/RPC > 0.1/mE+: con l'EUS sono emersi 2 nuovi pz con possibile alterazione renale prima non nota. L'EUS - semplice, a basso costo e ad ottima compliance - si è dimostrato in grado di individuare pazienti affetti da danno renale in una popolazione seguita per LNH. Confrontando i risultati dell'EUS con i dati precedentemente disponibili, per i 3 pz con presenza di tutte le alterazioni ($RPC > 0.2$, C+, mE+) si è rilevato un possibile nuovo danno renale in 2/3, mentre il rimanente era già noto.

130

LA PIELONEFRITE ACUTA "NON COMPLICATA": UN AMPIO SPETTRO DI QUADRI CLINICI E DI IMAGING

Consiglio V, De Leo A, Castellani E, Ragni F, Poggio M, Serra M, De Pascale A, Soragna G, Perna A, Frascisco M.F, Piccoli G.B
ASO San Luigi Gonzaga, Orbassano, Torino

Introduzione. La pielonefrite acuta è una malattia in aumento nella popolazione generale, con impatto importante anche in termini economici ed una potenziale evoluzione verso lo sviluppo di cicatrici renali persistenti. La sua definizione per certi aspetti ambigua, clinica, secondo le casistiche statunitensi, o morfologica, come più spesso registrato nelle casistiche europee (dimostrazione del coinvolgimento parenchimale renale), rende l'inquadramento spesso non soddisfacente o univoco.

Scopo. L'obiettivo dello studio è descrivere la presentazione clinica e radiologica di pazienti con pielonefrite acuta o cistopielite acuta "non complicata" (assenza di fattori sistemici o locali favorevoli), definite in base alla diagnostica per immagini, ricoverate presso lo stesso Ospedale, nei reparti di Medicina Interna, Medicina d'Urgenza e Urologia-Nefrologia, nel periodo compreso tra maggio 2005 e maggio 2008. Particolare attenzione è stata posta alla prevalenza della diagnosi nei casi "atipici", che non presentassero cioè la tetradica classica di febbre, dolore lombare, sintomatologia a carico delle basse vie urinarie e urocoltura positiva.

Pazienti e metodi. Tutte le pazienti con pielonefrite acuta o cistopielite sono state ricoverate per un approfondimento diagnostico per almeno una notte. I dati sono stati raccolti in maniera prospettica.

Tutte le pazienti hanno effettuato indagini radiologiche (TC o RMN con mezzo di contrasto) al fine di individuare un coinvolgimento parenchimale renale. Tutti i casi sono stati seguiti dallo stesso ristretto gruppo nefrologico, secondo percorsi condivisi a tutta la struttura Ospedaliera.

Risultati. Nel periodo maggio 2005-maggio 2008, è stata posta diagnosi di infezione delle alte vie urinarie non complicate in 80 pazienti (femmine, età media 33 anni, range 15-68 anni).

Un coinvolgimento del parenchima renale è stato identificato mediante tecniche d'immagine (TC o RMN) nel 76% dei casi.

Lo spettro delle immagini andava da piccole lesioni singole ad ampie lesioni multiple.

Le lesioni erano unilaterali unifocali in 15 casi, unilaterali multifocali in 36, bilaterali unifocali in 1 caso, bilaterali multifocali in 5 casi.

All'ingresso, 6 pazienti non presentavano dolore lombare, 56 non avevano urocolture o emocolture positive, 11 non avevano febbre; sintomi di tipo cistitico, all'ingresso o pregressi, erano assenti in 39 casi.

Circa metà delle pazienti aveva assunto terapia antibiotica nei giorni precedenti l'accesso

(segue)

LA TOMOGRAFIA CON EMISSIONE DI POSITRONI COME GUIDA PER IL FOLLOW-UP "SARTORIALE" DEI PAZIENTI CON FIBROSI RETROPERITONEALE. CONSIDERAZIONI SU UNA SERIE DI 6 CASI

Ragni F, Pelosi E, Arena V, Consiglio V, Scoffone C.M, Castellani E, De Pascale A, Perna M.E, Porgiglia F, Piccoli G.B
ASO San Luigi Gonzaga, Orbassano, Torino

Introduzione. La fibrosi retroperitoneale è una malattia rara, caratterizzata da una reazione fibroinfiammatoria, che comprime i vasi e le vie urinarie, a partenza dall'aorta addominale e dai vasi iliaci. Nessun marker biochimico si è rivelato affidabile nella diagnosi e nel follow-up.

L'assenza di marker biochimici e radiologici è critica nell'identificare la tempistica ideale per l'esecuzione di manovre chirurgiche.

Scopo. Valutare la correlazione tra la risposta alla terapia medica e chirurgica e la positività dell'attività metabolica rilevata alla tomografia con emissione di positroni (PET).

Risultati. Caso 1. Maschio di 58 anni, idroureteronefrosi bilaterale ed aneurisma aortico. Diagnosi scintigrafica di fibrosi retroperitoneale. Stenting ureterale; terapia con tamoxifene e steroidi, con miglioramento alla PET; negativizzazione dell'attività metabolica dopo inserimento di Azatioprina. Rimozione degli stent a PET negativa. Stabile, con Azatioprina 100 mg/die.

Caso 2. Donna di 64 anni, obesa e ipertesa; diagnosi ecografica con conferma scintigrafica e CT; trattamento dell'ostruzione ureterale ed avvio di terapia con tamoxifene senza riduzione di attività alla PET; combinazione con steroide ed azatioprina, con miglioramento, senza risoluzione. Un tentativo infruttuoso di rimozione degli stent conferma l'attività di malattia rilevata alla PET.

Caso 3. Maschio di 68 anni, con psoriasi e diabete di tipo 2. Diagnosi alla CT (dolori addominali). Lo stenting degli ureteri permette il ripristino della funzione renale; negativizzazione della PET con terapia steroidea, e rimozione degli stent, ma riacutizzazione psoriasica allo scalaggio, e necessità di terapia immunodepressiva (metotrexate).

Caso 4. Maschio di 41 anni, senza fattori apparenti di rischio; riscontro di fibrosi retroperitoneale alla CT (dolori addominali). Modica insufficienza renale, risolta dopo stenting. Iniziale risposta agli steroidi, con recidiva clinica allo scalaggio. Ottima risposta all'azatioprina, con negativizzazione della PET e rimozione degli stent. Stabile con Azatioprina 100 mg.

Caso 5. Maschio di 70 anni, in follow-up con sostituzione periodica degli stent ureterali, pregressa terapia steroidea ed immunodepressiva. Rimozione degli stent ureterali senza problemi, stante la negatività della PET.

Caso 6. Maschio di 75 anni, con vasculopatia e aneurisma aortico. Diabete tipo 2, ipertensione. Diagnosi di fibrosi retroperitoneale, con vivace attività PET, a seguito di riscontro di dilatazione della pelvi renale. Ottima risposta clinica allo stenting ed all'avvio di tamoxifene e steroide (rivalutazione PET in corso).

Conclusioni. In assenza di indicatori specifici, analogamente a quanto suggerito in altre forme di vasculite, la PET rappresenta un mezzo valido per la valutazione dell'attività della malattia in corso di fibrosi retroperitoneale, come confermato dall'assenza di recidiva ostruttiva, dopo la rimozione degli stent ureterali, in condizioni di negativizzazione del quadro.

131

al pronto soccorso (33 casi). Il tempo medio intercorso tra l'insorgenza dei sintomi e l'accesso in pronto soccorso era 4 giorni.

Tutte le pazienti con coinvolgimento parenchimale avevano almeno un segno di infezione-inflammatione sistemica. Nessuna delle differenze tra cistopielite (assenza di coinvolgimento parenchimale) e pielonefrite era però risultata statisticamente significativa.

Conclusioni. La PNA mostra un'ampia varietà di presentazioni cliniche, con una sovrapposizione clinico-laboratoristica importante tra PNA e cistopielite. Nella nostra casistica si suggerisce la presenza di un efficiente "filtro" rappresentato dal Medico di famiglia, che comporta sia una elevata prevalenza di lesioni gravi e multifocali nelle pazienti che vengono ospedalizzate, sia una presentazione clinica atipica o incompleta, probabilmente legata ad una precoce terapia antibiotica empirica.

132

GRAVE OBESITÀ: NESSUN LIMITE PER LA BIOPSIA RENALE PERCUTANEA ECOGUIDATA

Mezzopane D, De Fabritiis M, d'Apollo A.M, Bruno F, Netti G.S, Di Palma A.M, Infante B, Stallone G, Gesualdo L
Dipartimento di Scienze Biomediche, Sezione di Nefrologia, Dialisi e Trapianto - Università degli Studi di Foggia, Foggia

Introduzione. La biopsia renale percutanea ecoguidata rappresenta la principale procedura invasiva per la diagnosi delle malattie renali. La tecnica "standard" prevede la puntura percutanea ecoguidata, in anestesia locale, del polo inferiore del rene di sinistra con il paziente in posizione prona. Essa risulta sicura ed efficace nella maggior parte dei casi, ma non nei soggetti obesi, che presentano un più elevato rischio di complicanze emorragiche, una scarsa compliance respiratoria, ed una difficile visualizzazione ecografica del rene.

Abbiamo recentemente dimostrato che la biopsia renale percutanea ecoguidata in posizione supina antero-laterale (SALP), in pazienti ad alto rischio con Indice di Massa Corporea (B.M.I.) >30 kg/m² e/o difficoltà respiratorie, rappresenta una tecnica efficace, sicura e di facile esecuzione se paragonata alla tecnica "standard".

Caso Clinico. Paziente maschio di 33 anni, giunto alla nostra osservazione per anomalie urinarie (microematuria e proteinuria moderata) ed obesità grave (Peso Corporeo 160 kg, Altezza 165 cm, B.M.I. 58.7 kg/m²). L'ecografia renale mostrava normale morfologia di entrambi i reni e normale spessore cortico-midollare. Il paziente pertanto, in considerazione delle caratteristiche antropometriche, dell'ottima compliance respiratoria e della migliore visualizzazione ecografica del polo inferiore del rene sinistro, veniva sottoposto a biopsia renale con la tecnica SALP; il campionamento risultava adeguato (27 glomeruli prelevati), il decorso post-biopsico libero da complicanze emorragiche a breve e lungo termine. L'esame istologico mostrava un quadro di glomerulonefrite proliferativa mesangiale, successivamente trattato con ACE-inibitori.

Conclusioni. Questo caso clinico sottolinea la sicurezza, l'efficacia e la semplicità di esecuzione della biopsia renale in posizione SALP che dovrebbe essere considerata il gold standard nei pazienti obesi. Senza la possibilità di ricorrere a questa tecnica, il paziente oggetto di questo caso clinico, probabilmente, non avrebbe potuto ricevere una diagnosi istologica se non ricorrendo a procedure molto più invasive e con più elevato rischio chirurgico quali la biopsia renale laparoscopica e/o transinguolare.

133

CASE-REPORT: LICHEN FOLLICOLARE E SINDROME NEFROSICA

Conti G¹, Santoro D², Chimenz R¹, Cavallari V³, Stella M⁴, Bellinghieri G², Fede C¹
¹U.O. Nefrologia e Dialisi Pediatrica, AOU Policlinico "G. Martino", Università di Messina, Messina; ²U.O. Nefrologia, AOU Policlinico "G. Martino", Università di Messina, Messina; ³Oncologia Medica e Diagnostica Patologia Ultrastrutturale, AOU Policlinico "G. Martino", Università di Messina, Messina; ⁴Anatomia Patologica, Ospedale "Cervello", Palermo

P.A. nata l'8/2/97. All'età di sei mesi per manifestazioni cutanee eritematose si poneva diagnosi di dermatite atopica ed eseguiva saltuariamente terapia cortisonica ed antistaminica. Nel 2002 per alopecia eseguiva biopsia cutanea nel cuoio capelluto. Nel 2003 avviava terapia con Ciclosporina per 2 mesi e FK506 locale senza beneficio.

Nel luglio 2004 effettuava biopsia di alcune lesioni cutanee con diagnosi di "Lichen follicolare". Si consigliava, quindi, solo terapia locale emolliente.

Il 13/6/07 ricovero presso la nostra UO. Obiettivamente edemi diffusi, alopecia in regione occipitale e manifestazioni licheiformi diffuse. PA 136/75 mmHg. Quadro laboratoristico di sindrome nefrosica con microematuria e cilindruria. Proteinuria 14,3g/24h. Nella norma o negativi: funzione renale, emocromo, esami immunologici e virologici. Dopo aver avviato trattamento con prednisone ed anti-ipertensivo, si eseguiva biopsia renale con diagnosi di glomerulosclerosi focale "tip-lesion".

Dopo terapia cortisonica si è assistito ad un progressivo miglioramento del quadro clinico con scomparsa degli edemi, normalizzazione della PA, riduzione della proteinuria (0,8g/24h). Contemporaneamente anche le lesioni cutanee sono migliorate. Alla sospensione della terapia steroidea, recidiva della sindrome nefrosica e peggioramento del quadro cutaneo. Da allora la bambina ha ripreso prednisone in associazione a ciclosporina con nuova remissione.

La ricerca per HLA-B8, presente come fattore predisponente in entrambe le malattie, è risultato negativo.

In letteratura è descritta l'associazione del lichen follicolare con diverse patologie autoimmuni ma non con glomerulopatie primitive. La patogenesi immunologica del lichen follicolare è molto simile a quella della sindrome nefrosica. Infatti ciò è confermato dal miglioramento di entrambe le malattie dopo il trattamento immunosoppressivo.

135

L'IMPORTANZA DI MICROALBUMINURIA E PROTEINURIA NEL PREVENIRE L'AMILOIDOSI RENALE IN PAZIENTI AFFETTI DA FEBBRE MEDITERRANEA FAMILIARE (FMF)

Conti G, Vitale A, Calcagno G, La Torre F, Chimenz R, Fede C
UO Nefrologia e Dialisi Pediatrica, Policlinico "G. Martino", Università di Messina, Messina

Introduzione. La Febbre Mediterranea Familiare (FMF) è una malattia genetica autosomica recessiva da mutazione del gene MEFV, codificante la "Pirina-Marenostrina", proteina regolatrice negativa dell'infiammazione da neutrofili. Sintomo principale è la febbre ricorrente, di breve durata a remissione spontanea, associata a sierosità e/o manifestazioni cutanee, spesso ad esordio in età pediatrica. Complicanza più temibile: l'amiloidosi renale.

Scopo. Valutare l'importanza di monitorare i parametri renali nel prevenire l'amiloidosi renale nei pazienti affetti da FMF.

Pazienti e metodi. Dal momento della diagnosi abbiamo monitorato l'insorgenza della possibile complicanza renale nei 36 pazienti (pz) FMF (20M /16F, range 8 mesi-72 anni), seguiti presso la nostra UO, tramite dosaggio della clearance creatinina, proteinuria 24h (vn<4mg/mq/h) e microalbuminuria (vn<20mg/min). L'età mediana di esordio dei sintomi era 66 mesi (range 3-360). 33/36 pz iniziavano colchicina ad un'età mediana di 252 mesi (range 9-852). Le mutazioni genetiche più frequenti in omo/eterozigoti sono M694V (14/36) e M680I (13/36)

Risultati. 7 (19%) pz hanno avuto, durante il decorso, una microalbuminuria patologica (57.8±40.2mg/min); 6 di questi, anche, una proteinuria 24h patologica 8.31±3.6mg/mq/h) in assenza di attacchi febbrili. Non vi sono differenze significative di età d'esordio dei sintomi, dosaggio iniziale di colchicina e livelli di SAA fra pz con proteinuria/microalbuminuria patologica (Gruppo A) e normale (Gruppo B). Il Gruppo A, stranamente, ha presentato un D mesi (età inizio colchicina - età esordio sintomi) significativamente inferiore (28±38 mesi, p<0,01) al gruppo B (207±171 mesi). In 3 pz del Gruppo A si è documentato, dopo incremento del dosaggio della colchicina, un ritorno a valori fisiologici della proteinuria 24h.

Conclusioni. Il nostro studio dimostra l'importanza di monitorare i parametri renali nel follow-up dei pz con FMF. Una proteinuria/microalbuminuria patologica in pz FMF può essere indice di uno scarso controllo della malattia infiammatoria. Per cui ribadiamo la necessità di adeguare il dosaggio della colchicina al grado di proteinuria/microalbuminuria dei pz FMF per prevenire l'amiloidosi renale. La mancata correlazione nei nostri pz tra danno renale e mutazione M694V, considerata da sempre a maggior rischio di complicanza renale, ci induce a considerare anche altri fattori (genetici, epigenetici, ambientali) influenzabili il coinvolgimento renale nella nostra popolazione FMF.

134

AUMENTATO RICONOSCIMENTO DI AMILOIDOSI AL (AAL) E MALATTIA DA DEPOSITO DI CATENE LEGGERE (LCDD) IN PAZIENTI CON NEFROPATIA, ATTRAVERSO USO ESTENSIVO DEL DOSAGGIO DELLE CATENE LEGGERE LIBERE NEL SIERO (SFLC)

Mazzola G, Gregorini G, Valerio F, Econimo L, Gasparotti I, Cancarini G
Cattedra e Divisione di Nefrologia, Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia, Brescia

Introduzione. Il dosaggio su siero delle catene leggere libere, sFLC, è un nuovo immunoassay con la più elevata sensibilità (1-2 mg/l) e specificità finora riportate. La combinazione di aumentati livelli sierici assoluti di catena leggera kappa (k) o catena leggera lambda (λ) e di alterato rapporto k/λ, consente anche il riconoscimento di clonalità. In presenza di nefropatia, l'evidenza di componente monoclonale attiva un iter diagnostico per AAL e LCDD, portando quindi ad un aumentato riconoscimento di queste patologie.

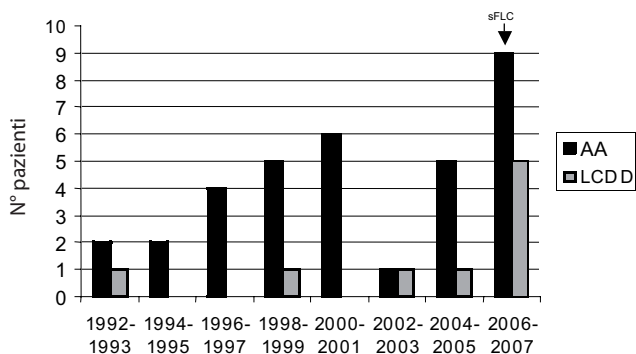
Scopi. È stata confrontata la diversa incidenza di diagnosi di AAL e LCDD nella nostra casistica in epoca precedente e successiva all'introduzione di questo test diagnostico.

Pazienti e metodi. Sono state recuperate, dal nostro archivio elettronico, tutte le diagnosi di AAL e LCDD effettuate nel periodo compreso tra il 1992 e il 2007. Sono state calcolate il numero di diagnosi di AAL e LCDD prima (1992-2005) e dopo (2006-2007) l'introduzione del dosaggio di sFLC. Il test è stato applicato a tutti i pazienti con nefropatia che presentavano all'ingresso: proteinuria con o senza sindrome nefrosica, insufficienza renale rapidamente progressiva, riscontro di componente monoclonale alla foresi proteica, ipotensione arteriosa, diarrea, cardiopatia restrittiva, neuropatia periferica, epatopatia colestatica, o altri sintomi sospetti per AAL.

Risultati. Nel periodo 1992-2005 la diagnosi di AAL veniva effettuata in 25 pz (1 caso ogni 6.7 mesi; 5/1000 ricoveri), e quella di LCDD in 4 pz (1 caso ogni 42 mesi; 0.8/1000 ricoveri). Nel periodo 2006-2007 la diagnosi di AAL veniva effettuata in 9 pz (1 caso ogni 2.6 mesi; 11/1000 ricoveri), quella di LCDD in 5 pz (1 caso ogni 4.8 mesi; 6/1000 ricoveri). In questi pz, l'elettroforesi proteica sierica risultava negativa per componente monoclonale in 6/14 pz (43%).

Il grafico sottostante mostra l'incidenza per biennio dei casi di AAL e LCDD nel periodo studiato.

(segue)



Conclusioni. L'introduzione del dosaggio delle sFLC nello studio di pz nefropatici ha portato ad un aumento dell'incidenza di diagnosi di AAL. L'aumento è ancora più marcato per quanto riguarda l'incidenza di diagnosi di LCDD. Considerando l'area di afferenza (un milione di abitanti), tuttavia l'incidenza di diagnosi di AAL è ancora inferiore rispetto a quella attesa, che dovrebbe essere di circa un caso al mese. Questo dovrebbe suggerire l'opportunità di un utilizzo ancora più generalizzato di questo test diagnostico.

136

Conclusioni. Nella nostra esperienza il Pn può rappresentare una valida alternativa al trattamento e/o alla prevenzione della calcolosi di ossalato di calcio, pur non essendo ancora chiaro il meccanismo d'azione. Il farmaco si è dimostrato maneggevole, non tossico e a basso costo. Sono comunque necessari ulteriori studi su un campione più numeroso per avvalorare ulteriormente questi risultati.

PHILLANTUS NIRURI: UNA NUOVA TERAPIA PER LA CALCOLOSI RENALE

Papalia T, Greco R, Mancuso D, Bonfiglio R
 UO Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Ospedale Civile dell'Annunziata, Cosenza

Introduzione. La nefrolitiasi è una patologia molto diffusa ed è una causa frequente di ricovero. Negli ultimi anni la terapia medica include anche l'utilizzo di farmaci litolitici. Tra i nuovi farmaci litolitici esistono agenti fitoterapici come l'estratto acquoso del *Phyllanthus niruri* (Pn).

Metodi. In questo lavoro sono stati esaminati n. 40 pazienti (24 F e 24 M), con età media di 23 anni, con una storia di calcolosi di ossalato di calcio. I 40 pazienti sono stati in modo random suddivisi in due gruppi (gruppo I e gruppo II).

Il gruppo I (n. 20 pz) ha assunto un estratto del Pn (2 gm/die), mentre il gruppo II (n. 20 pz) è stato trattato con placebo per 3 mesi (gruppo di controllo). A tempo 0 e a 3 mesi i pazienti sono stati sottoposti a valutazione metabolica di I livello e ad ecografia renale. All'inizio dello studio le dimensioni medie del calcolo erano di 8 mm (range 4.7-11.2 mm) nel gruppo I e di 7.41 mm (range 4.5-10.1 mm) nel gruppo II (p 0.51).

Risultati. Dopo 3 mesi di terapia nel gruppo I la percentuale di stone-free era del 65%, mentre nel gruppo di controllo (gruppo II) era del 20% (p<0.0001). Il paziente era definito stone-free per assenza ecografica del calcolo. Inoltre, al termine dello studio, nel gruppo trattato con Pn si osservava una riduzione significativa della calciuria media in 10 pazienti ipercalcicuri (Tab. I), mentre non c'era significativa differenza nei valori medi degli altri parametri urinari e plasmatici (Tab. II). Nel corso dello studio nessun paziente ha presentato dolore di tipo colico e non ci sono stati drop-out.

Parametri	Basale	3 Mesi	p
Ucau/Kg/die media±DS	6.2 ± 0.9	3.86 ± 0.9	0.005
mg/Kg/die Mediana	6.2	4	

Tabella I - Calciuria media prima e dopo lo studio in 10 pazienti ipercalcicuri nel gruppo trattato con Pn

Parametri	Basale	3 Mesi	p
Na, mEq/L	141.4±3.2	141±2.8	ns
Ca, mg/dl	9.06±0.32	8.9±0.41	ns
K, mEq/L	4.25±0.41	4.12±0.5	ns
P, mg/dl	3.56±0.33	3.66±0.30	ns
Uric acid, mg/dl	3.78±0.78	3.83±0.65	ns
Na(u), mmol/die	115.8±36.6	106±29.8	ns
P(u), mg/die	401±228	397±215	ns
K(u), mmol/die	40.0±12.8	38.7±11.5	ns
Uric acid(u) mg/die	408.7±97.5	398.2±95.4	ns

Tabella II - Parametri medi urinari e plasmatici prima e dopo lo studio nel gruppo trattato con Pn (segue)

STUDIO DEL MICROCIRCOLO CUTANEO CON LASER DOPPLER NEGLI STADI PRECOCI DELL'ADPKD

Ramunni A¹, Brescia P¹, Quaranta D², Bianco MS², Coratelli P¹

¹Sezione di Nefrologia, Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Pubblica, Università di Bari, Bari; ²Sezione di Dermatologia, Dipartimento di Dermatologia, Università di Bari, Bari

Introduzione. Una disfunzione endoteliale è stata descritta nell'ADPKD, prima dello sviluppo di ipertensione arteriosa e di perdita di funzione renale. Scopo di questo lavoro è stato verificare, negli stadi precoci della malattia, l'esistenza di una disfunzione del microcircolo cutaneo.

Metodo. 20 pazienti affetti da ADPKD, normotesi e con funzione renale normale, sono stati sottoposti ad esame Laser Doppler del microcircolo cutaneo, in condizioni basali e dopo warm test ottenuto con riscaldamento della sonda campione a 44°C, e determinazione plasmatica di alcuni parametri di attivazione endoteliale [colesterolo totale e frazioni, fibrinogeno, fattore di von Willebrand, lipoproteina (a)], confrontando i rispettivi valori con quelli di una popolazione di 20 soggetti normali, paragonabile per età media e distribuzione dei sessi.

Risultati. Sia il valore basale che quello dopo warm test si sono mostrati nei pazienti affetti da ADPKD ridotti in modo significativo rispetto al gruppo di controllo (3.2±1 vs 5.8±1.3 AU, p=0.0001; 35.2±10.9 vs 50.5±10.8 AU, p=0.005, rispettivamente). I parametri di attivazione endoteliale esaminati sono risultati tutti nella norma e sovrapponibili tra pazienti e controlli, ad eccezione della lipoproteina (a), significativamente più elevata nell'ADPKD (52.2±36.3 vs 6.4±4.5 mg/dl, p=0.0006).

Conclusioni. Numerose osservazioni suggeriscono che i difetti legati alle mutazioni nelle policistine possano determinare un fenotipo vascolare che è specifico dell'ADPKD. Il nostro studio conferma l'esistenza di una disfunzione sistemica del microcircolo nell'ADPKD, caratterizzata da un anormale valore di flusso rilevato al Laser Doppler. È interessante segnalare, inoltre, la presenza di un livello elevato di lipoproteina (a), fattore di nota responsabilità aterogena che potrebbe concorrere all'elevata incidenza di eventi cardiovascolari tipica dell'ADPKD.

137

138

VASCULITE ANCA POSITIVA CON GRAVE INSUFFICIENZA RENALE ALLA DIAGNOSI: EFFETTO DELLA PLASMAFERESI

Gregorini G, Possenti S, Zubani R, Bona C, Avgoustinaki C, Jeannin G, Cancarini G U.O. di Nefrologia e Dialisi, Spedali Civili di Brescia, Brescia

Introduzione. Il mantenimento della funzione renale e la sopravvivenza nei pazienti (pz) con vasculite ANCA positiva con severa insufficienza renale alla presentazione sono strettamente dipendenti dalla tempestività e dalla validità del primo approccio terapeutico.

Scopi. Abbiamo valutato l'effetto dell'impiego del trattamento plasmaterapico (PE) associato alla terapia convenzionale.

Pazienti e metodi. Riportiamo i dati relativi a 62 pz affetti da vasculite ANCA associata (53 MPA 9 WG) valutati presso la nostra divisione dal 1986 ad oggi, con creatinemia alla diagnosi > 5,8 mg/dl. Tutti i pz sono stati trattati con schema convenzionale a base di steroide (a partire dalla dose di 1 mg /kg) ed immunosoppressori (ciclofosfamide fino alla remissione, seguita da azatioprina). Dei 62 pz 44 (71%) venivano sottoposti al solo trattamento con schema tradizionale (PE), 18 ricevevano in aggiunta trattamento con PE (PE+).

L'età media dei pz era 67±15 (21-88) anni senza differenze tra i 2 gruppi, il livello medio di VFG (aMDRD) alla diagnosi era di 7,2±2,5 (PE+) vs. 5,6±2,1 (PE-) ml/min (p<0.03).

Risultati. A 12 mesi dall'inizio della terapia: 46/62 pz (74%) erano vivi: 17/18 (94%) PE+ vs. 29/44 (66%) PE- (p=0.003). Dei 46 sopravvissuti 27 (59%) mantenevano una funzione renale autonoma: 15 (88%) tra i sopravvissuti PE+, 12 (41%) tra i sopravvissuti PE- (p=0.002).

Dopo un follow-up medio di 53 mesi (0-257; nessun perso di vista), 21 pz (34%) erano vivi: 15 (83%) PE+ e 6 (14%) PE- (p=0.001). Dei 21 pz sopravvissuti, 17 (80%) mantenevano una funzione renale autonoma sufficiente a mantenerli fuori dal trattamento dialitico: 14 (94%) dei pz PE+, 3 (50%) dei pz PE- (p=0.003).

L'analisi multivariata di Cox sul mantenimento della funzione renale individuava come variabili statisticamente significative solamente la PE (HR=0.22; p=0.015) e il ricorso alla dialisi in fase acuta (HR=3,91; p=0.014). L'analisi di Cox sulla sopravvivenza del paziente individuava solamente PE (HR 0.236; p=0.02) e coinvolgimento del SNC (HR 3.415; p=0.005). In entrambe le analisi di Cox, aMDRD non risultava significativo neppure dopo rimozione della variabile PE. I valori di BVAS in PE+ non erano statisticamente diversi da quella dei PE-, nel primo anno di osservazione.

Conclusioni. Nel gruppo PE+ vi è stata una maggior frequenza di recupero della funzione renale, di indipendenza dalla dialisi e di sopravvivenza sia a 12 mesi sia su tutto il follow-up, ma in assenza di diverso effetto sul BVAS (attività sistemica della malattia). Si potrebbe quindi ipotizzare che l'effetto positivo della plasmateresi sulla sopravvivenza sia mediato soprattutto dai suoi effetti sulla funzione renale.

139

PLASMAFERESI E NEFROPATIE: UN SUPPORTO TERAPEUTICO ANCORA ATTUALEGalliani M¹, Vitaliano E¹, Chicca S¹, Scaramucci L³, Niscola P³, Palumbo R², Paone A¹

¹U.O.C. Nefrologia, Dialisi e Litotrissia, Ospedale Sandro Pertini, ASL Roma B, Roma; ²U.O.C. Nefrologia, Ospedale S. Eugenio, ASL Roma C, Roma; ³U.O.C. Ematologia, Ospedale S. Eugenio, ASL Roma C, Roma

Introduzione. La terapia delle malattie renali su base immunitaria (primitive o secondarie) rappresenta da sempre una continua sfida per il nefrologo. Nonostante l'utilizzo di nuovi protocolli e di farmaci immunomodulatori sempre più efficaci, i risultati terapeutici risultano ancora insoddisfacenti.

La plasmateresi è considerata un supporto alla terapia immunosoppressiva, ma a tutt'oggi non esistono in letteratura indicazioni recenti sull'utilizzo di questa metodica in nefrologia, probabilmente a causa della scarsità di trial prospettici e per la rarità delle malattie trattate.

Pazienti e metodi. Nelle nostre Unità Operative, sono stati sottoposti a trattamento con Plasma-Exchange (PE) 14 pazienti (pz) (8 F, 6 M), età media 52 anni (range 38-67), per un totale di 64 trattamenti. Le patologie trattate erano le seguenti: 8 pz con microangiopatia trombotica ed insufficienza renale acuta (IRA); 2 pazienti con vasculite ANCA-associata ed IRA; 2 pz con crioglobulinemia HCV-correlata in trattamento emodialitico, 1 pz con sindrome nefrosica secondaria a glomerulosclerosi focale, 1 paziente con IRA da glomerulonefrite (GNF) extracapsulare secondaria a depositi di IgA.

I trattamenti sono stati effettuati con metodica PE classica, la separazione è stata ottenuta mediante filtrazione (Filtro TPE2000, monitor Prisma). Come liquido di sostituzione è stato utilizzato, a seconda dell'indicazione clinica, plasma fresco congelato o una soluzione al 5% di albumina. Per ogni seduta è stato scambiato un volume plasmatico. Nei pz sottoposti di recente a biopsia renale è stato infuso plasma fresco allo scopo di ridurre il rischio emorragico. Come accesso vascolare, in tutti i pz, è stato utilizzato un catetere venoso centrale temporaneo.

Nei pazienti con vasculite, GNF e sclerosi focale il PE era associato a terapia steroidea e ciclofosfamide, il pz con crioglobulinemia era trattato con steroidi ed interferon, mentre nei pazienti con microangiopatia il PE era associato alla sola terapia steroidea. In tutti i pz sono stati monitorati i mediatori biochimici della malattia (anti-MPO, anti-PR3, crioglobuline, citochine) mentre nel pz con sclerosi focale è stato ricercato il fattore permeabilizzante.

Risultati. In nessun trattamento sono state osservate complicanze legate alla metodica. In 12 pz si è assistito alla remissione delle manifestazioni cliniche della malattia. In un pz con vasculite ANCA-associata non si è osservato il recupero della funzione renale. Nel pz con sclerosi focale il PE non ha modificato il quadro nefrosico.

Conclusioni. Anche se effettuato in un numero limitato di pz, la nostra esperienza sembra confermare l'utilità clinica del PE come terapia adiuvante nelle malattie di interesse nefrologico. La possibilità di disporre di metodi analitici, più sensibili ed accurati, in grado di valutare i mediatori biochimici delle glomerulopatie, potrebbe ampliare il campo di applicazione della metodica.

141

LA RIDUZIONE DEL GFR NEL DIABETE DI TIPO 2 NON È OBBLIGATORIAMENTE PRECEDUTA DA MICROALBUMINURIACaria S¹, Manconi A¹, Bruseghin M², Carraro A³, Cherchi S¹, Carboni A¹, Angius MF¹, Nosadini R⁴, Tonolo G¹

¹U.O. Diabetologia Aziendale ASL2, Olbia; ²ASL Padova; ³ASL Mirano,Venezia; ⁴Azienda Mista Università, Sassari

Scopi. A) Selezionare i pazienti diabetici di tipo 2 (T2DM) che, nel corso della storia naturale della loro malattia, sviluppano: 1) solo micro-macroalbuminuria (ARE +) con GFR normale, 2) GFR <75ml/min/1.73m² senza microalbuminuria 3) AER + e GFR <75ml/min/1.73m². B) studiare i meccanismi fisiopatologici che stanno dietro).

Metodi. Sono stati reclutati 690 pazienti con T2DM, che al momento della iscrizione mostravano normale escrezione urinaria di albumina, ipertensione non farmacologicamente trattata, GFR normale; tali pazienti sono stati seguiti per 10 anni.

La resistenza (R/I) delle arterie intrarenali è stata misurata mediante ecografia. In un gruppo rappresentativo di pazienti una biopsia renale fu effettuata al tempo di insorgenza della AER+ o della riduzione del GFR sia per un esame istologico sia per la valutazione dell'espressione del mRNA della nefrina.

Risultati. 117 dei 690 T2DM hanno sviluppato complicanze renali: 34 avevano ARE+ e GFR >75 ml/min/1.73m² (Gruppo A), 16, presentavano remissione dei ARE+ e GFR >75 ml/min/1.73m² (gruppo Ab), 30 avevano AER+ e GFR tra 60 e 75 ml/min/1.73m² (Gruppo B), 27 non sviluppavano ARE+ ma avevano un GFR tra 60 e 75 ml/min/1.73m² (Gruppo C) gli ultimi 10 avevano proteinuria e GFR <60 ml/min/1.73m² (Gruppo D). Gruppo C aveva evidenziato R / I > 80 rispetto al gruppo B (p < 0.01). Entrambi i gruppi B e C avevano simili livelli di alpha1microglobulina, Kim-1, età, sesso, pressione arteriosa, HbA1c e prevalenza di Coronaropatia. Nonostante entrambi i gruppi B e C avessero simili lesioni istologiche tubulo-interstiziali, solo il gruppo B aveva una tipica glomerulopatia diabetica e una riduzione significativa dell'espressione del mRNA della nefrina nella biopsia renale (0.028 vs 0.98, p < 0.01).

Conclusioni. I nostri dati suggeriscono che l'aumento della R / I e la disfunzione tubulare sono comuni nei pazienti T2DM non preceduta da microalbuminuria ed evolvono con la diminuzione del GFR in contrasto con l'evoluzione tipica ARE + e la diminuzione del GFR, che è tipica di coloro che hanno T2DM e lesioni glomerulari. In conclusione, il dato più importante della nefropatia diabetica è l'evoluzione del GFR più che la presenza o l'assenza di AER+.

140

TIROIDITE AUTOIMMUNE E GLOMERULONEFRITE A DEPOSITI MESANGIALI DI IgA: UNA ASSOCIAZIONE SOTTOVALUTATA?Pasquariello A¹, Innocenti M¹, Sami N¹, Pasquariello G¹, Beati S¹, Grassi G¹, Funel N², Pollina L², Campani D²

¹U.O. Nefrologia dei Trapianti e Dialisi 1, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa; ²U.O. Anatomia Patologica Universitaria 1, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa

Introduzione e scopi. In associazione alla tiroidite autoimmune sono stati riportati diversi tipi di glomerulonefrite primitiva e la più frequente è risultata la nefropatia membranosa.

Al fine di stabilire il rapporto tra la tiroidite autoimmune con la glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA e la nefropatia membranosa, dal giugno 2002 ad aprile 2008 nella nostra Unità Operativa di Nefrologia dei Trapianti e Dialisi, abbiamo studiato 72 pazienti consecutivi (45 M, 27 F) con diagnosi istologica di IgA nephropathy e 97 pazienti consecutivi affetti da glomerulonefrite membranosa (57 M, 40 F).

Metodi. In entrambi i gruppi di pazienti abbiamo documentato quanti di loro avevano una positività anamnestica per la tiroidite autoimmune. Nei soggetti con anamnesi positiva per tiroidite di Hashimoto sono stati controllati i livelli sierici di TSH, T4 libero, T3 libero e sono stati dosati i livelli degli anticorpi anti tireoglobulina ed anti tireoperossidasi.

Risultati. Nel gruppo dei 97 pazienti con nefropatia membranosa soltanto un soggetto femmina è risultato presentare l'associazione con la tiroidite autoimmune (1.03%), mentre altre due pazienti erano affette da gozzo multinodulare non tossico. Nel gruppo con glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA 9 pazienti femmine (12.5%) con età variabile da 26 a 70 anni ed età media di 54, soffrivano di tiroidite autoimmune. Tutte le pazienti con tiroidite di Hashimoto presentavano alti livelli di anticorpi anti tireoglobulina con valori variabili da 318 a 873 UI/ml (VN < 34) e/o valori elevati di anticorpi anti-tireoperossidasi. La diagnosi di tiroidite autoimmune precedeva in tutti i soggetti la comparsa delle manifestazioni renali.

Conclusioni. Il riscontro in una stessa persona di due malattie immunologiche non può essere considerato una coincidenza casuale, ma più verosimilmente un evento eziopatogenetico consequenziale. In entrambi i gruppi con glomerulonefrite e malattia tiroidea tutte le persone erano donne, risultato che rispecchia la prevalenza della malattia di Hashimoto per il sesso femminile (10 F/1 M). I risultati del nostro studio non confermano la prevalenza della glomerulonefrite membranosa in soggetti affetti da tiroidite autoimmune ma dimostrano una alta incidenza di glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA. Poiché la tiroidite di Hashimoto può decorrere in maniera subclinica o presentare normali parametri funzionali tiroidei, riteniamo che le pazienti affette da IgA nephropathy apparentemente primitiva debbano essere investigate per la possibile associazione con la tiropatia autoimmune.

142

GN A DEPOSITI MESANGIALI DI IgA E IgM: UNA NUOVA FORMA DI GN MESANGIALE?Pasquariello A¹, Innocenti M¹, Sami N¹, Pasquariello G¹, Mattei P¹, Bernabini G¹, Kanaki A¹, Funel N², Pollina L², Campani D²¹ U.O. Nefrologia dei Trapianti e Dialisi 1, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa; ² U.O. Anatomia Patologica Universitaria 1, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa

Introduzione e scopi. La glomerulonefrite mesangiale può essere diagnosticata istologicamente come malattia renale primitiva oppure come interessamento glomerulare di varie malattie sistemiche, ragione per la quale a tuttora non esiste una classificazione accettata universalmente. La classificazione proposta da Heptistall (Pathology of the Kidney, 5th Ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998) sembra essere la più accettabile. Tale classificazione basata sulle caratteristiche della immunofluorescenza, identifica cinque tipi di glomerulonefrite mesangiale primitiva e cioè: la glomerulonefrite (GN) a depositi mesangiali di IgA, la GN a depositi mesangiali di IgM, la GN a depositi mesangiali di C1q, la GN a depositi mesangiali di C3 o di C3 e IgG e la GN mesangiale con immunofluorescenza negativa. Negli ultimi anni abbiamo identificato alcune glomerulonefriti mesangiali primitive che presentavano alla immunofluorescenza depositi mesangiali di IgA ed IgM con la medesima intensità.

Metodi. Dal maggio 1982 ad aprile 2008 nella nostra U.O. di Nefrologia 491 pazienti consecutivi con diagnosi biotipica di GN mesangiale sono stati studiati alla microscopia ottica ed alla immunofluorescenza. Al fine di stabilire la reale incidenza della glomerulonefrite mesangiale a depositi di IgA e IgM, abbiamo studiato retrospettivamente il profilo immunologico delle glomerulonefriti mesangiali diagnosticate presso la nostra Divisione Nefrologica.

Risultati. Delle 491 glomerulonefriti mesangiali primitive, 368 hanno mostrato depositi mesangiali di IgA (74.9%), 45 (9.1%) sono risultate immunistologicamente negative, 25 (5.1%) presentavano depositi di C3 da solo o associato alle IgG, 26 (5.3%) mostravano depositi di IgA ed IgM con uguale intensità, 20 (4%) sono risultate IgM nephropathy, 7 (1.4%) C1q nephropathy.

Conclusioni. Il nostro studio conferma che la glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA ed IgM non può essere considerata un evento occasionale ma una forma distinta di GN mesangiale primitiva, e nella nostra coorte di pazienti essa ha mostrato una incidenza superiore alla GN mesangiale con depositi di C3, alla IgM nephropathy e alla C1q nephropathy.

143

Conclusione. I pz SN con risposta "early" hanno meno recidive. MDR1 non influenza la velocità di risposta e il decorso di SN. L'espressione RNAm e proteica di Pgp sono correlate in tutti i pz SN. I pz CD presentano una maggiore espressione, sebbene non significativa, della proteina rispetto a quelli NFR. Ciò potrebbe spiegare perché i pz CD tendono ad avere una risposta "late". Da ciò si può ipotizzare un ruolo di P-gp nel provocare un maggior efflusso del farmaco e una conseguente minore efficacia della terapia steroidea.

RUOLO DEL POLIMORFISMO DEL GENE MULTI-DRUG RESISTANCE 1 (MDR1) E DELLA P-GLYCOPROTEIN (P-gp) NEL DECORSO CLINICO E NELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO STEROIDEO NELLA SINDROME NEFROSICA (SN)Conti G¹, Maio F², Caccamo D³, Currò M³, Chimenz R¹, Alibrandi A⁴, Aguenoz M², lentile R³, Vita G², Fede C¹¹U.O. Nefrologia e Dialisi Pediatrica; ²U.O. Neurobiologia Clinica e Malattie Neuromuscolari; ³U.O. Biochimica Clinica, A.O.U. Policlinico "G. Martino", Università di Messina, Messina; ⁴Dipartimento SEFISAT, Università di Messina, Messina

Introduzione. La SN nei bambini ha per lo più un decorso benigno, è sensibile alla terapia steroidea, ma con recidive anche frequenti o corticodipendenza. Alcuni autori descrivono che il polimorfismo del gene MDR-1 e la sua proteina P-gp possono influenzare il decorso clinico di pazienti (pz) trapiantati o con malattie immunologiche.

Scopo. Valutare l'associazione tra polimorfismi di MDR1, espressione RNAmessagero (RNAm) e proteica di P-gp e decorso clinico e risposta al trattamento steroideo in pz con SN corticodipendente (CS).

Pazienti e metodi. 26 bambini con SNCS: 13 con SN corticodipendente (CD) e 13 a non-frequenti recidive (NFR). Il tempo di remissione all'esordio era "early" (<7giorni) in 15/26 e "late" (>7giorni) in 11/26 pz. Si è determinato: A) il polimorfismo di MDR1 (G2677T nell'esone 21 e C3435T nell'esone 26) versus 55 controlli; B) su linfomonociti isolati di 12 di questi pz (6 CD e 6 NFR), l'espressione RNAm in RT-PCR e proteica in Western Blot della P-gp, all'esordio (T0) e dopo 15 giorni di terapia steroidea a dose piena (T15).

Risultati. Vi è una correlazione positiva significativa fra pz NFR e risposta "early" (p<0.02; Pearson Chi-Square). 4 pz hanno genotipo wilde-type (G/G), 18 eterozigoti G/T, 1 G/A e 3 omozigoti (T/T) per G2677T. 6 pz hanno genotipo wilde-type (C/C), 12 eterozigoti C/T e 8 omozigoti (T/T) per C3435T. La condizione di equilibrio di Hardy-Weinberg, testata con il metodo χ^2 , risulta verificata sia nei controlli che nei pz SN per C3435T. Tale equilibrio per G2677T è presente nei controlli mentre è assente nei pz (χ^2 5.59). Stimando un modello di regressione logistica e calcolando l'Odds-ratio, non vi è significativa dipendenza degli alleli wild-type e dei polimorfismi dal tipo di SN (CD o NFR) né dalla velocità di remissione della SN (early o late). Vi è correlazione positiva significativa tra espressione RNAm e proteica di P-gp (p<0.04; correlazione di Spearman). A T15 l'espressione RNAm (6.5±3.1) e proteica (26.7±11) di P-gp si riduce rispetto a T0 (rispettivamente 7.9±3.1 e 30.2±14.7), ai limiti della significatività (p 0.055; NPC test). Considerando il T15-T0, i pz CD presentano un incremento del Δ come proteina P-gp (1.1±22.7) rispetto alla riduzione del Δ nei NFR (-8±18). Inoltre l'espressione della proteina P-gp è risultata significativamente maggiore (p<0.04), come aspettato, in pz con allele G/G (41±19.6) vs quelli con polimorfismo (28.71±11.3) per G2677T.

(segue)